



FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Cirugía

**INCIDENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A LA NEFROPATÍA
INDUCIDA POR CONTRASTES EN PACIENTES SOMETIDOS A
REPARACIÓN ENDOVASCULAR DE ANEURISMAS DE AORTA
ABDOMINAL**

TESIS DOCTORAL

ALVARO FERNÁNDEZ HEREDERO

Madrid, 2016

Don LUIS FELIPE RIERA DEL MORAL, Profesor asociado del Departamento de Cirugía de la Universidad Autónoma de Madrid y Don JOSE ANTONIO RODRÍGUEZ MONTES, Catedrático Emérito de Cirugía del Departamento de Cirugía de la Universidad Autónoma de Madrid.

CERTIFICAN:

Que Don Álvaro Fernández Heredero, Jefe de Sección del Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Universitario La Paz ha estado trabajando bajo su dirección en el proyecto titulado “Incidencia y factores asociados a la nefropatía inducida por contrastes en pacientes sometidos a reparación endovascular de aneurismas de aorta abdominal”, que ha sido desarrollado en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Universitario La Paz, para optar al grado de Doctor en Medicina.

Dicho trabajo reúne a su juicio las condiciones de originalidad y rigor metodológico necesario para que pueda ser sometido a su lectura y discusión ante el tribunal que designe la Universidad Autónoma de Madrid.

Madrid 16 de enero de 2017.

Fdo. Dr. Prof. Riera del Moral
Director de Tesis

Fdo. Dr. Prof. Rodríguez Montes
Co-Director de Tesis

**A todos los que os habéis hecho parte de mi vida,
los que cada día me ayudáis a sentir, crear, amar, vivir.**

AGRADECIMIENTOS

El doctorado es un momento importante de la formación académica que, lejos de ser tan sólo una etapa final, es el resultado de toda una vida de esfuerzos, de elecciones, de personas y situaciones que poco a poco van formando el caldo de cultivo necesario para que un día este proyecto se haga realidad. Creo que este proceso, largo y sustentado en múltiples y variopintos pilares, es especialmente cierto en la carrera de un médico, obligado a continuar formándose durante toda la vida. Y al pararme a pensar en mi camino, me doy cuenta del gran número de personas que me han acompañado, animado y corregido, me han dado su apoyo y me han enseñado su forma de hacer, durante este largo recorrido. A todas les estoy sinceramente agradecido.

Quiero empezar agradeciendo al Dr. Riera del Moral, director de mi tesis, el empuje, la disponibilidad y la ilusión con la que me ha acompañado en este trabajo. Sin tu apoyo, sin tu ejemplo de trabajo constante, probablemente no habría terminado nunca este proyecto. Además, es bonito ver cómo aquellos que un día aprendieron de ti hoy están a tu lado enseñándote. Es un motivo de orgullo.

Gracias también al Profesor Rodriguez Montes por aportar su experiencia y conocimientos a este trabajo.

No puedo olvidarme del Dr. de Blas, nuestro anestesiólogo. Gracias a él surgió el germen de la idea que está detrás de este proyecto y gracias a su generosidad pude seguir el trabajo y hacerlo mi doctorado. Sin duda, una parte muy importante de este trabajo es tuya.

A lo largo del último año y medio, en el duro tramo final, me he sentido arropado y empujado por varios de mis compañeros, residentes y adjuntos, en el día a día. Muchas veces habéis tenido la palabra, el gesto de ánimo y de cariño necesarios para ayudarme a seguir cuando estaba cansado. No voy a poner nombres. Vosotros sabéis quienes sois. Gracias.

Al pensar en el camino recorrido hasta mi vida actual, son muchas las personas que han influido en que haya llegado hasta aquí.

En primer lugar, y sin ninguna duda, mis padres. Y en especial mi madre, que siempre tuvo claro que el mejor legado que podía dejar a sus hijos era la educación y la formación. Que en tiempos en los que todo estuvo en contra, se mantuvo firme y renunció a muchas cosas por conseguir que sus hijos estudiaran “una carrera”. Gracias por tu fuerza, por tu coraje y por mantener tus valores. Con tu ejemplo enseñas mucho más que mil palabras.

De mi colegio, Santa Ana y San Rafael, llevo mucho dentro. Llevo el espíritu marianista del que aprendí que los valores y la persona, son más importantes que el curriculum. Quiero agradecer especialmente a dos de mis profesores, D. Santiago y D. Jesús. De D. Santiago aprendí que no todo vale, que es necesario esforzarse para dar lo mejor de uno mismo; me hizo pasar malos ratos, pero aprendí la lección. D. Jesús despertó en mi el amor por la ciencia y también me inculcó la necesidad del esfuerzo y del trabajo para ser mejor cada día.

Como Cirujano Vascular hay tres servicios que han formado parte de lo que ahora soy y a los que les estoy necesariamente agradecido.

El servicio del Hospital Ramón y Cajal, donde estuve cuando era estudiante. Allí descubrí la Cirugía Vascular, me acogisteis como vuestro “R cero” y despertasteis mi vocación, de la que nunca me arrepentiré.

El servicio de Getafe, donde me formé, donde aprendí casi todo lo que sé de la Cirugía Vascular. Estoy agradecido a todos los que fuisteis mis maestros, doctores López Quintana, Gómez Penas, de Benito, March (mi querido tutor), Bueno y Fernández Casado. Y especialmente al Dr. Acín, siempre será “mi jefe”, del que aprendí “el oficio” y la importancia de ser constante, del trabajo y de dar lo mejor de ti.

Y finalmente, el servicio de La Paz, el que hoy llamo “mi servicio”, en el que pudo crecer la semilla que en Getafe plantaron. Aquí he encontrado compañeros y amigos. Gracias por lo más importante, por el trabajo de cada día, porque sois un equipo de fantásticos profesionales, pero sobre todo de magníficas personas. Gracias a los residentes, a los de ayer y los de hoy, por el estímulo que siempre habéis sido para mí. Y gracias al Dr. Riera de Cubas. Por la confianza que siempre has demostrado en mí, por enseñarme tanto de la Cirugía Vascular y de cómo gestionar el trabajo. Gracias porque gran parte de lo que soy y de mi proyecto de futuro no serían realidad sin tu apoyo y confianza.

Y por supuesto, gracias a Bego, que me ha acompañado durante “toda la vida”. Y que a lo largo de toda esa vida ha sufrido más que nadie mis malos momentos, mis ausencias, mi dedicación al trabajo, y ha seguido siempre a mi lado apoyándome. Gracias a mis hijas, Lucía e Irene, que con una madurez increíble siempre han aceptado el día en que “papa tiene que trabajar” con una sonrisa y mil abrazos.

Muchas gracias a todos.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
1. Aneurismas de aorta abdominal infrarrenal.....	2
1.1. Definición.....	2
1.2. Prevalencia, factores de riesgo e historia natural.....	4
2. Tratamiento quirúrgico de los aneurismas de aorta abdominal infrarrenales.....	8
2.1. Indicaciones de tratamiento electivo.....	8
2.2. Reparación abierta de los aneurismas de aorta abdominal infrarrenal.....	10
2.3. Reparación endovascular de los aneurismas de aorta abdominal infrarrenal.....	12
2.3.1. Introducción y características generales.....	12
2.3.2. Técnica.....	16
3. Medios de contraste radiológico.....	19
3.1. Recuerdo histórico.....	19
3.2. Tipos de medio de contraste radiológicos.....	23
3.3. Propiedades farmacocinéticas.....	30
4. Nefropatía inducida por contrastes.....	33
4.1. Incidencia e importancia.....	33
4.2. Definición.....	34
4.3. Patofisiología de la nefropatía inducida por contraste.....	37
4.3.1. Citotoxicidad.....	37
4.3.2. Efecto vasomotor renal.....	39
4.3.3. Efecto sobre el túbulo renal.....	42
4.4. Factores asociados a la nefropatía inducida por contraste.....	44
5. Nefropatía asociada a la reparación endovascular de los aneurismas de aorta infrarrenal.....	47

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	52
PACIENTES Y MÉTODOS.....	54
1. Diseño del estudio.....	55
2. Análisis estadístico.....	61
RESULTADOS.....	64
1. Resultados tempranos.....	67
1.1. Resultados tempranos para el criterio diagnóstico NIC1.....	69
1.2. Resultados tempranos para el criterio diagnóstico NIC2.....	72
1.3. Resultados tempranos para el criterio diagnóstico AKIN.....	76
2. Supervivencia a medio plazo.....	80
DISCUSIÓN.....	85
1. Características de la serie de pacientes estudiada.....	86
2. Incidencia de NIC y criterios diagnósticos utilizados.....	87
3. Factores asociados al desarrollo de NIC.....	92
4. Mortalidad a corto y medio plazo.....	104
5. Limitaciones.....	107
RESUMEN.....	109
CONCLUSIONES.....	115
BIBLIOGRAFÍA.....	117
ANEXO.....	131

INTRODUCCIÓN

1. ANEURISMAS DE AORTA ABDOMINAL INFRARRENAL

1.1. Definición

Se define como aneurisma arterial a la dilatación focal de una arteria que excede en al menos el 50% su diámetro normal. Los aneurismas pueden encontrarse en múltiples localizaciones del árbol arterial y en función de su localización, suelen tener características específicas de la región arterial en la que se encuentran (1).

Aneurisma de aorta abdominal (AAA) es la dilatación, en un rango patológico, del diámetro de la arteria aorta en su recorrido abdominal. Cuando esa dilatación aparece en la aorta distal al origen de las arterias renales, se trata de aneurismas de aorta abdominal infrarrenal.

El AAA se define, por tanto, en función del mayor diámetro que se pueda medir en la arteria aorta dilatada (2). Como el tamaño normal de la aorta infrarrenal en un adulto occidental se sitúa en torno a los 20 mm, el criterio más aceptado para definir el AAA es la presencia de un diámetro aórtico igual o mayor a 30 mm, lo que aproximadamente equivale a una variación de dos desviaciones estándar del tamaño medio de la aorta abdominal (3). Otros autores han propuesto, para compensar las posibles variaciones entre personas, que el criterio para definir un AAA infrarrenal sea el aumento en 1,5 veces o más del diámetro aórtico normal esperado, teniendo en cuenta el tamaño de la aorta adyacente (4). Este criterio para la definición de los AAA cobra especial importancia entre la población asiática en la que el tamaño medio de la aorta abdominal es inferior al del de la población occidental, ya que en este grupo la prevalencia de AAA es prácticamente el doble cuando éste se define como el aumento en 1,5 veces del diámetro normal

esperado en lugar de tomar el punto de corte para definir los AAA en 30 mm (5).

Finalmente, el criterio diagnóstico de AAA infrarrenal propuesto por la *European Society for Vascular and Endovascular Surgery* (ESVES) en su guía clínica, publicada en el año 2011, y seguido por la mayoría de los grupos tanto a nivel académico como clínico, es el de un diámetro de la aorta infrarrenal igual o superior a 30 mm, medido tanto en plano anteroposterior como transversal (2).

Se pueden distinguir diferentes tipos de aneurismas en función de la característica de éstos que se analice:

Si se atiende a la estructura que forma la pared de los aneurismas arteriales, éstos pueden distinguirse entre verdaderos o falsos aneurismas. Se considera aneurisma verdadero a aquel en el que se encuentran afectadas las tres capas que forman la pared de las arterias: íntima, media y adventicia. Este tipo de aneurisma es el que se encuentra habitualmente cuando éstos se han producido por causas progresivas, degenerativas o inflamatorias. Por el contrario, son falsos aneurismas aquellos en los que no se encuentran todas las capas de la estructura arterial en la pared del aneurisma. Incluso es posible que no exista componente arterial alguno en la pared de estos falsos aneurismas, sino que su límite esté formado por una cápsula fibrosa de tejido circundante a la arteria (6). Este tipo de aneurismas son los que se forman habitualmente tras traumatismos que producen solución de continuidad de la pared arterial pero en los que la hemorragia es inicialmente contenida por las estructuras anatómicas que rodean la arteria. También son habitualmente falsos aneurismas aquellos que se producen tras el paso del tiempo en zonas de anastomosis arteriales quirúrgicas.

Si se atiende a su forma, los aneurismas arteriales pueden clasificarse en dos tipos fundamentales, fusiformes y saculares.

Los aneurismas fusiformes son aquellos que tienen una dilatación más o menos simétrica en toda la circunferencia de la arteria. Por el contrario, se denominan saculares a aquellos aneurismas en los que hay una dilatación excéntrica, que afecta sólo a una porción de la circunferencia de la pared arterial (1).

Los aneurismas de aorta infrarrenal, si se excluyen a los de origen traumático, son en su mayoría aneurismas verdaderos y fusiformes, aunque también es posible encontrar falsos aneurismas y aneurismas saculares.

1.2. Prevalencia, factores de riesgo e historia natural

Para calcular la prevalencia de AAA, en la sociedad occidental, la mejor fuente a la que se puede acudir son los estudios de despistaje poblacional de AAA que se llevaron a cabo a finales del pasado siglo en Europa, Estados Unidos y Australia. Algunos de ellos realizados como ensayos aleatorizados, fundamentalmente en varones (7–10), y otros como estudios epidemiológicos poblacionales (11–13). Tres de ellos fueron llevados a cabo sólo en varones mayores de 65 años. El primero, realizado en Dinamarca, sobre varones entre 65 y 73 años, establece una prevalencia de AAA del 4% (8). El segundo, realizado en Australia occidental, sobre varones entre 65 y 79 años, obtiene una prevalencia del 7,2% (9). Finalmente, la prevalencia de AAA del estudio MASS (*Multicenter Aneurysm Screening Study*), que refleja el programa de despistaje poblacional de AAA en Reino Unido, en varones entre 65 y 74 años, es del 4,9% (10,14). Otros tres grandes estudios poblacionales valoraron también la prevalencia de AAA en mujeres además de en varones. El estudio Chichester, llevado a cabo en Reino Unido, que

incluyó varones y mujeres entre 65 y 80 años, encontró una prevalencia de AAA del 7,6% en hombres y el 1,3% en mujeres (7). Las mismas diferencias entre géneros se encontraron en los otros dos estudios que incluyen hombres y mujeres. El estudio holandés, en población mayor de 55 años, encontró una prevalencia de AAA en hombres del 4,1% y en mujeres del 0,7% (11); y el noruego, en población entre 55 y 74 años, del 8,9% en hombres y del 2,2% en mujeres (12).

Observando estos estudios, se puede afirmar que la prevalencia de AAA varía en función de la edad, del género y de la procedencia geográfica (2) y que se encuentra alrededor del 5% entre los varones occidentales entre 65 y 75 años. Sin embargo, estudios más recientes muestran cambios en la epidemiología de los AAA en nuestros días, con tendencia a una disminución en su incidencia, prevalencia y mortalidad en la población occidental (15–17). Así, en el año 2012, se publicaron dos trabajos que analizaban la evolución de la epidemiología de los AAA en el Reino Unido, el de Choke et al. (18) y el de Anjum y Powell (19). Ambos llegan a conclusiones similares, la incidencia de rotura de AAA y de muerte secundaria a AAA está disminuyendo, mientras que el número total de AAA no complicados se mantiene estable, pero con un incremento en la edad de los pacientes en el momento que se presentan. Por otro lado, en 2011, Svenjö et al. (17) demostraron una disminución de la prevalencia de AAA entre los varones de 65 años respecto a los estudios clásicos, en la población sueca. Además, en Estados Unidos, se produjeron en torno a 15.000 muertes por AAA en el año 1995, mientras que en 2010, la mortalidad relacionada con AAA publicada, fue de 6.289 (20).

Cabe preguntarse si ese cambio de tendencia de los países europeos y Norteamérica, se da también en otras zonas del mundo.

Aunque es difícil comparar los resultados en diferentes países, por la disparidad en los métodos de estandarización en el diagnóstico de los AAA, en continentes diferentes al europeo y americano, se encuentra la prevalencia más alta de AAA en Australia y la más baja en Asia oriental (5). En América del Sur se mantienen prevalencias en torno al 6% y, al contrario de lo observado en Europa, en Brasil la prevalencia de AAA ha aumentado a lo largo de los últimos años (5).

Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de AAA son la edad avanzada, el género masculino y el hábito tabáquico (21). Los antecedentes familiares de AAA, especialmente de familiares masculinos en primer grado, también incrementan el riesgo de AAA. El hábito tabáquico aumenta de forma muy importante el riesgo de presentar un AAA, el riesgo asociado es incluso mayor que el de desarrollar enfermedad coronaria o cerebrovascular (12).

Otros factores de riesgo para el desarrollo de AAA, aunque con una asociación menos potente, son la presencia de hipertensión arterial, especialmente en mujeres, y de hipercolesterolemia (12,21). Por el contrario, la pertenencia a la raza asiática o negra, así como la diabetes mellitus, se asocian negativamente con el desarrollo de AAA (2).

La evolución natural de los AAA es hacia el crecimiento y, aunque la variabilidad entre individuos es muy grande, cuanto mayor es el aneurisma, mayor es la velocidad de crecimiento prevista y el riesgo de rotura asociado (2,22). Debido a esta asociación entre el ritmo de crecimiento de los AAA y su tamaño, los intervalos de seguimiento y vigilancia de aquellos aneurismas que aún no cumplen criterios de indicación quirúrgica, se establecen, incluso en

las guías clínicas más recientes, en función del tamaño máximo del AAA, siendo mayores los intervalos de seguimiento de los aneurismas de pequeño tamaño y disminuyendo dichos intervalos a medida que el diámetro máximo del AAA aumenta (23). Aún aceptando esa tendencia general hacia el crecimiento de los AAA, existe un patrón bimodal, según el cual hay AAA que crecen muy rápido y otros con crecimiento más lento o inexistente. Un crecimiento anual igual o mayor de dos milímetros, se ha asociado con un número mayor de complicaciones de los AAA (24).

Hay varios factores que influyen en la tasa de crecimiento de los AAA; unos que se asocian a crecimientos más rápidos, y otros que implican un menor ritmo de crecimiento. Entre los factores que se han relacionado con una mayor tasa de crecimiento de los AAA se incluyen el hábito tabáquico, el género femenino y el tamaño del aneurisma (22,25,26). Por otro lado, la diabetes mellitus y el uso de estatinas, se han asociado con una disminución en la velocidad de crecimiento de los AAA, aunque sólo la diabetes mellitus ha demostrado con evidencia científica suficiente su influencia sobre el crecimiento de los AAA (22,25–27).

Las cifras elevadas de tensión arterial se no se han asociado con un mayor crecimiento de los AAA, pero sí con un aumento del riesgo de rotura (27). Otros factores que se han relacionado con el riesgo de rotura de los AAA son el género femenino frente al masculino y el tamaño del AAA en el momento del diagnóstico, teniendo más riesgo de rotura aquellos AAA con un diámetro mayor en el momento del diagnóstico (28).

El uso de las técnicas de diagnóstico modernas, que aportan cada vez mejor calidad de imagen y resolución, y su posterior procesado con programas informáticos desarrollados específicamente para

analizar y estimar el estrés de la pared del AAA e intentar correlacionarlo con el riesgo de rotura, podrían suponer en el futuro una interesante alternativa para el seguimiento y la toma de decisiones en pacientes con AAA, pero en el momento actual no hay evidencia lo suficientemente importante al respecto como para justificar su uso generalizado (29,30).

2. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LOS AAA INFRARRENALES

2.1. Indicaciones de tratamiento electivo

El tratamiento de los AAA depende del diámetro de éstos y del balance entre el riesgo de rotura y el de la mortalidad asociada a su reparación quirúrgica en cada paciente concreto. Se acepta que el riesgo de rotura de los aneurismas entre 30 y 39 mm es mínimo. En este grupo de pacientes bastará con hacer controles ecográficos periódicos para vigilar un posible crecimiento, además de tener un control estricto de los factores de riesgo asociados al crecimiento de los AAA y de iniciar la prevención secundaria de eventos cardiovasculares. Por otro lado, los AAA iguales o superiores a 55 mm o aquellos que producen síntomas, si el riesgo quirúrgico es asumible, se benefician de su reparación quirúrgica, abierta o endovascular, ya que su riesgo de rotura es elevado (31).

Entre estos dos grupos, se encuentran los aneurismas que miden entre 40 y 55 mm. La duda en el tratamiento de estos pacientes ha quedado resuelta con la publicación de dos amplios trabajos aleatorizados, en los que se comparó la reparación quirúrgica temprana de los aneurismas con diámetros entre 40 y 55 mm, frente a su seguimiento ecográfico semestral e intervención sólo si se

produce crecimiento, el *United Kingdom Small Aneurysm Trial* (UK-SAT) (32) y el *Aneurysm Detection And Management study* (ADAM) (33). En ambos estudios, de diseño muy similar, se encontró que la reparación quirúrgica temprana de los aneurismas con diámetro entre 40 y 55 mm no mejora la supervivencia a largo plazo de estos pacientes al compararlo con el seguimiento ecográfico, incluso con bajas tasas de mortalidad peroperatoria, del 5% para el UK-SAT y de tan sólo el 2,7% para el estudio ADAM. Esta ausencia de diferencias se mantiene al analizar por subgrupos el género o el tamaño del AAA en el momento del diagnóstico. En el caso del UK-SAT, se han publicado también resultados a mayor plazo, con un seguimiento medio de 8 años, sin que hayan cambiado sustancialmente los resultados, por tanto sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia a largo plazo entre los dos grupos comparados (34).

Con el desarrollo de la reparación endovascular de los AAA, que se acompaña de una reducción en la mortalidad peroperatoria (2), de nuevo se planteó el posible beneficio de la reparación temprana de los AAA, si se realizaba con técnicas endovasculares. De igual forma que con la reparación abierta, dos grandes estudios, aleatorizados, que comparaban el seguimiento ecográfico frente a la reparación endovascular temprana de los AAA, se llevaron a cabo, uno en Europa, el estudio *CAESAR (Comparison of Aortic Endografting vs Surveillance for Small Aneurysm Repair)* (35) y otro en EEUU, el estudio *PIVOTAL (Positive Impact of endoVascular Options for Treating Aneurysm earLy)* (36). El diseño de ambos estudios es muy similar al de los realizados para cirugía abierta, UK-SAT y ADAM, salvo el menor diámetro de aneurisma recogido en el estudio PIVOTAL, ya que incluye AAA sólo hasta 50 mm, en lugar de 55 mm, como hacen el resto de los trabajos referidos. De nuevo, al

igual que ocurriera con la reparación abierta, no encuentran beneficio de la reparación endovascular temprana de los AAA frente a su seguimiento ecográfico, al comparar la supervivencia a medio y largo plazo. Por lo tanto, el manejo de los pacientes con AAA con diámetros inferiores a 55 mm debe ser, inicialmente, conservador y con un estrecho seguimiento de su crecimiento. Ésta es también la conclusión de una reciente revisión Cochrane al respecto (31).

2.2. Reparación abierta de los AAA infrarrenal

La existencia de los aneurismas de arterias periféricas y las complicaciones derivadas de su tratamiento se conocen desde la Antigüedad. No ocurre lo mismo con los aneurismas aórticos. Posiblemente, la primera descripción de los aneurismas de la aorta torácica y abdominal la hizo el cirujano Vesalius en 1555 (37). En aquella época, algunos cirujanos planteaban el tratamiento quirúrgico de los aneurismas de arterias periféricas mediante ligadura y extracción del trombo; sin embargo, no se planteaban la posibilidad de tratar los aneurismas de aorta porque su apertura conllevaba una hemorragia incontrolable, letal para el paciente. Ambroise Paré consideraba que “los aneurismas que aparecen en partes internas son incurables” (37).

Los AAA fueron considerados inaccesibles al tratamiento quirúrgico hasta que en 1817, Sir Astley Cooper (1768 – 1841) realizó por primera vez la ligadura de la aorta infrarrenal en un paciente con un aneurisma iliaco roto. El paciente, no obstante, falleció 40 horas después de la intervención (6).

A lo largo del siglo XIX se introdujeron nuevas técnicas de tratamiento quirúrgico de los AAA, pero todas sin éxito o con resultados impredecibles. Incluyeron métodos para provocar la

trombosis de los aneurismas introduciendo materiales pro-coagulantes en su interior y también otros métodos, como el “*banding*” del aneurisma, que consistía en envolverlo con materiales sintéticos como el celofán u otros plásticos para reforzar la pared y provocar una reacción fibrosa peri-arterial que también contribuyera al refuerzo de la pared, aneurismorrafias y diversos tipos de ligaduras (6,37).

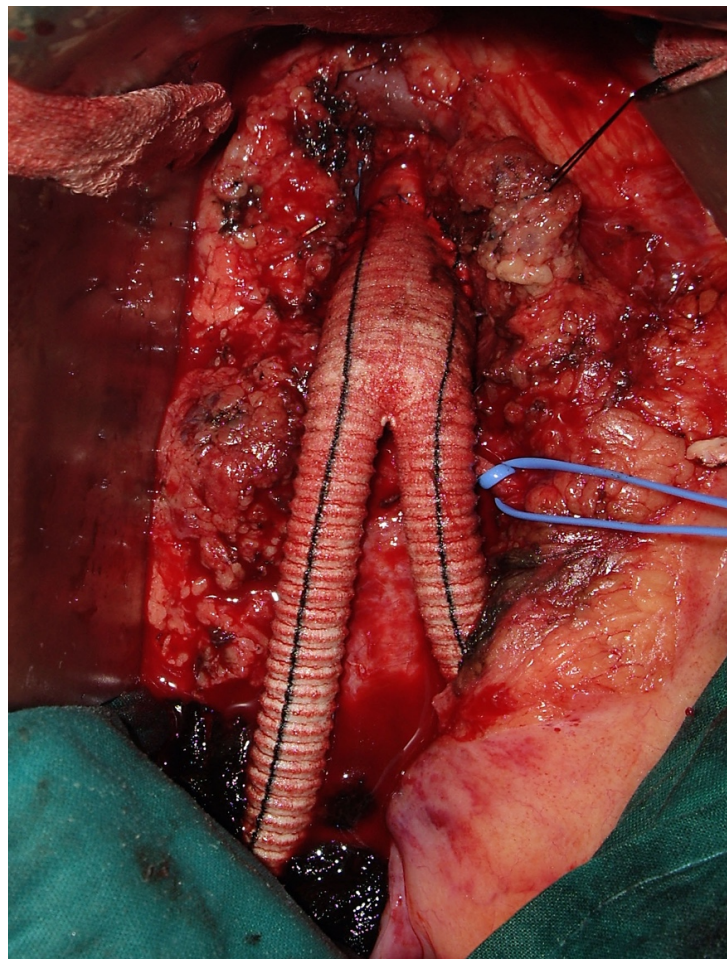


Figura 1. Bypass aortobifemoral con prótesis de Dacron.

En 1888, Rudolph Matas describió la endoaneurismorrafia. Método por el que reparaba los aneurismas desde el interior y en el que la continuidad del flujo sanguíneo se restauraba mediante una sutura intravascular de los ostium de las arterias en el saco de los aneurismas (38).

Los pasos más importantes para conseguir el éxito en el tratamiento de los AAA infrarrenales se dieron al comienzo del siglo XX, relacionados con el desarrollo de las prótesis vasculares. Inicialmente se utilizaron homoinjertos para sustituir el área aneurismática de la aorta, posteriormente se emplearon venas autólogas y finalmente prótesis sintéticas. De esta forma, a partir de la década de los años 50, la reparación mediante endoaneurismorrafia y sutura intravascular de una prótesis de dacron, dejando el saco del aneurisma *in situ*, pasó a ser la técnica de elección para el tratamiento quirúrgico de los aneurismas de aorta abdominal infrarrenal (6).

2.3. Reparación endovascular de aaa infrarrenal

2.3.1. Introducción y características generales

La reparación endovascular de los AAA, técnica conocida internacionalmente como “EVAR”, acrónimo del inglés *Endo-Vascular Aneurysm Repair*, es una técnica mínimamente invasiva para el tratamiento de los AAA. Se basa en el uso de un *stent* metálico, de acero inoxidable o de nitinol, recubierto por un material protésico impermeable, que se introduce dentro de la arteria a tratar mediante un acceso arterial a distancia. El dispositivo se introduce desde la arteria de acceso hasta el lugar de implantación guiado por fluoroscopia, y se libera dentro de la arteria aneurismática. El sellado completo de las zonas proximal

y distal del dispositivo contra la pared arterial sana en los extremos del aneurisma, zonas conocidas como “cuello”, proximal y distal, consigue excluir el saco aneurismático de la circulación arterial sistémica, y así intenta prevenir una potencial rotura del AAA (39).

En general, todos los dispositivos utilizados para EVAR tienen tres componentes fundamentales: un sistema de liberación para la introducción y liberación del dispositivo en la zona a tratar; un *stent* auto-expandible, con una elevada fuerza radial que da soporte y ancla la endoprótesis; y un injerto protésico, impermeable, que aísla la zona aneurismática del flujo sanguíneo (40).

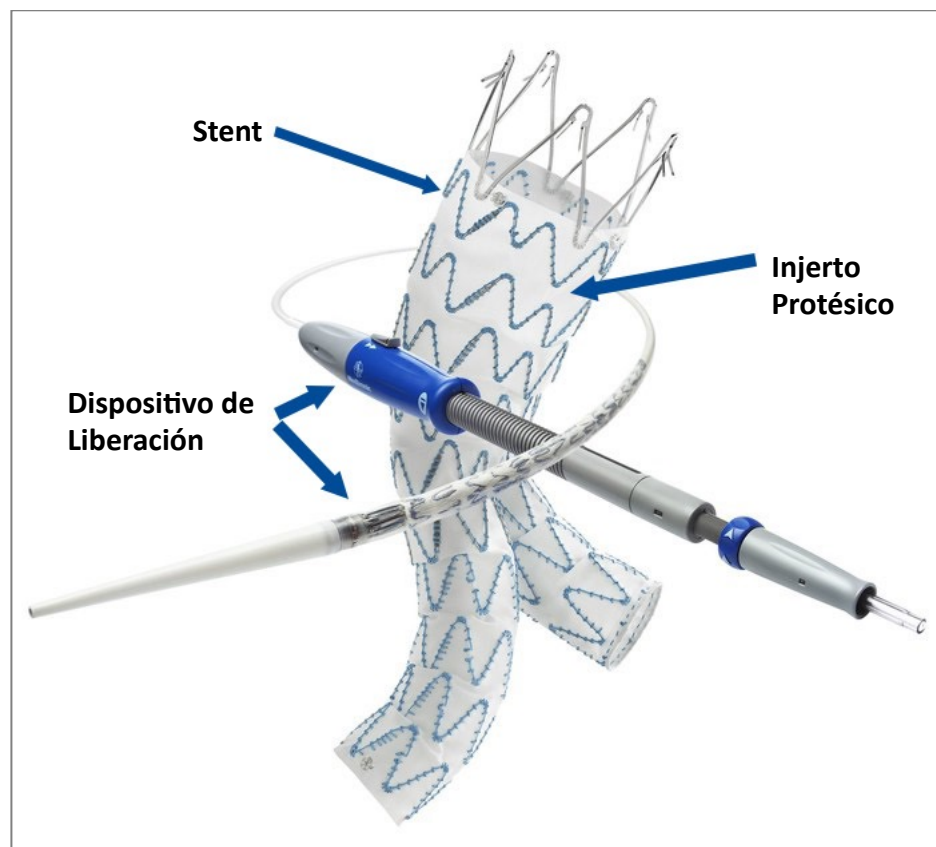


Figura 2. Dispositivo bifurcado para EVAR. Se señalan el *stent* autoexpandible, el injerto protésico impermeable y el dispositivo de liberación. Imagen cedida por Medtronic® .

El primer caso descrito de EVAR en humanos sobre un aneurisma verdadero de aorta abdominal, fue publicado por Parodi en el año 1991 (41), y se realizó en el Instituto Cardiovascular de Buenos Aires el 7 de septiembre de 1990, uniendo manualmente un injerto protésico a un *stent* de Palmaz (42). Una técnica similar, utilizando un injerto protésico unido artesanalmente a un *stent*, se empleó unos años antes, en 1987, por un cirujano ucraniano llamado Nikolas Volodos para la reparación de un aneurisma traumático de la aorta torácica (43). Este tratamiento lo realizó Volodos después de varios años de trabajo, fundamentalmente de ingeniería aplicada a la medicina, buscando un material y un diseño que permitiera el desarrollo de una prótesis con capacidad de autofijación y que pudiera implantarse de forma endovascular (44). Si bien, seguramente por la distancia política y cultural entre los países del este y los del oeste dominante en aquella época y por la publicación únicamente en lengua rusa de los trabajos del Dr. Volodos, este hito no tuvo la difusión ni el empuje del que sí impregnó a su técnica el Dr. Parodi.

Desde entonces hasta hoy en día, el desarrollo y la evolución de las técnicas y tecnologías en torno al EVAR, han tenido un enorme impacto en la cirugía vascular en su conjunto, proporcionando a los pacientes con AAA una opción de tratamiento que surge como más atractiva y más segura que la cirugía convencional en una gran proporción de casos (42).

Actualmente, se dispone de tres posibles configuraciones del dispositivo endovascular para llevar a cabo una EVAR: tubo aórtico recto, dispositivo bifurcado a las dos arterias iliacas o aorto-uni-iliaco. Este último hace necesaria la revascularización extraanatómica de la arteria iliaca contralateral a la receptora del

dispositivo (45). De las tres posibles configuraciones, la bifurcada es la usada con mayor frecuencia (46).

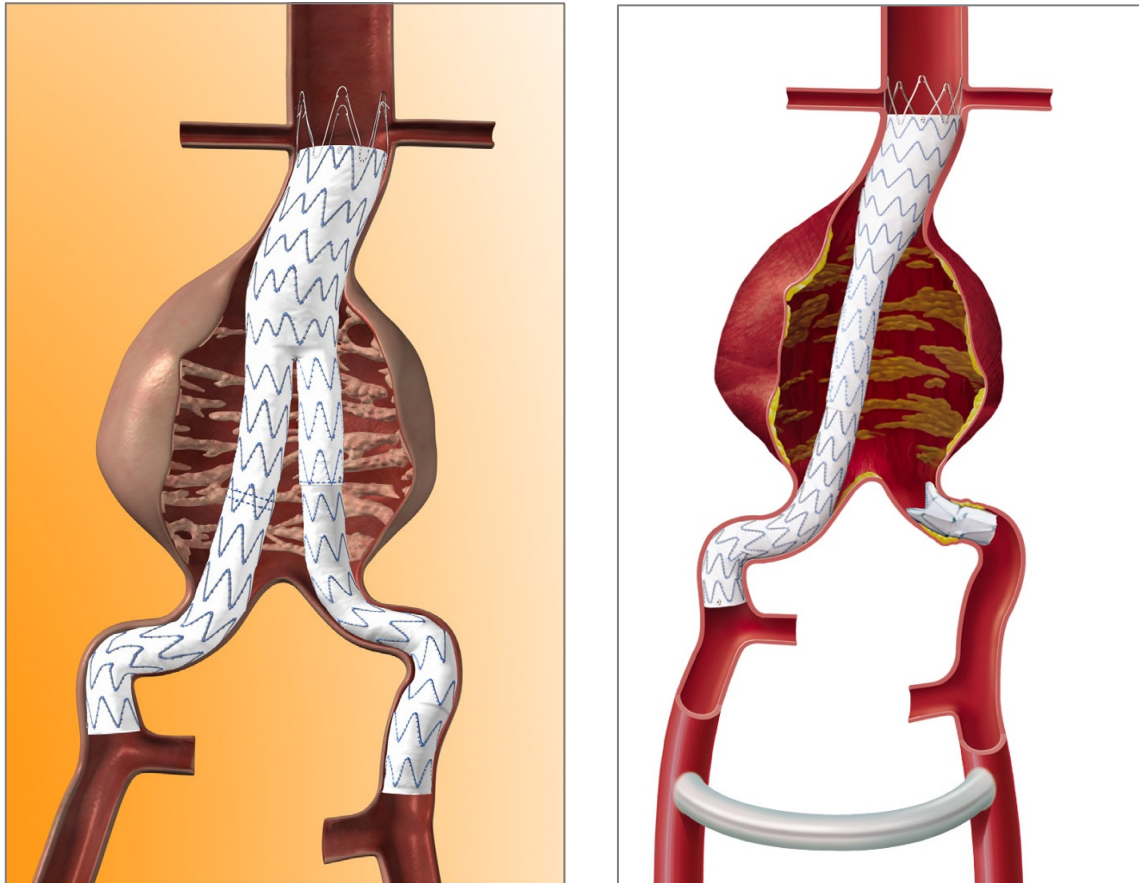


Figura 3. Dispositivo bifurcado (izquierda) y dispositivo aorto-uni-iliaco asociando revascularización extraanatómica fémoro-femoral (derecha). Imágenes cedidas por Medtronic ®.

Como ya se ha comentado en el punto 2.1 de esta introducción, la indicación, basada en el tamaño del AAA, de tratamiento quirúrgico endovascular no difiere de la indicación de tratamiento quirúrgico abierto. Sin embargo, para que un paciente sea candidato a EVAR es necesario que cumpla una serie de

requisitos anatómicos que permitan la correcta introducción del dispositivo hasta la zona a tratar y su anclaje y sellado tanto proximal como distal al aneurisma que se quiere tratar. Cada dispositivo comercial tiene sus propias normas de uso en las que se especifican los requerimientos anatómicos mínimos, pero todos hacen referencia a la morfología del aneurisma y su angulación respecto al eje de la arteria sana, la longitud y angulación de los cuellos de anclaje proximal y distal, y el diámetro y tortuosidad de las arterias ilíacas por las que tiene que progresar el dispositivo endovascular hasta llegar a la zona a tratar (40).

2.3.2.Técnica

La técnica de reparación endovascular de los AAA exige, como primer paso fundamental, la correcta planificación del tratamiento que se va a realizar. En esta planificación se elegirá la mejor configuración de las tres disponibles actualmente. También se decidirá el tamaño, en diámetro y longitud, del dispositivo a utilizar, así como el tipo de anclaje, supra o infrarrenal. Las medidas que se deben obtener para la citada planificación son las siguientes (47) D1:

- D1: Diámetro de la aorta suprarrenal.
- D2a: Diámetro del cuello infrarrenal, región superior.
- D2b: Diámetro del cuello infrarrenal, región media.
- D2c: Diámetro del cuello infrarrenal, región inferior.
- D3: Diámetro externo del aneurisma.
- D3a: Diámetro de la luz del aneurisma.
- D4: Diámetro distal de la aorta antes de su bifurcación.
- D5a: Diámetro de la arteria iliaca primitiva derecha.
- D5b: Diámetro de la arteria iliaca primitiva izquierda.

- H1: Longitud del cuello proximal del aneurisma.
- H2: Longitud desde la línea infrarrenal hasta la región más distal del aneurisma.
- H3: Longitud desde la línea infrarrenal hasta la bifurcación aórtica.
- H4a: Longitud desde la línea infrarrenal hasta la bifurcación iliaca derecha.
- H4b: Longitud desde la línea infrarrenal hasta la bifurcación iliaca izquierda.

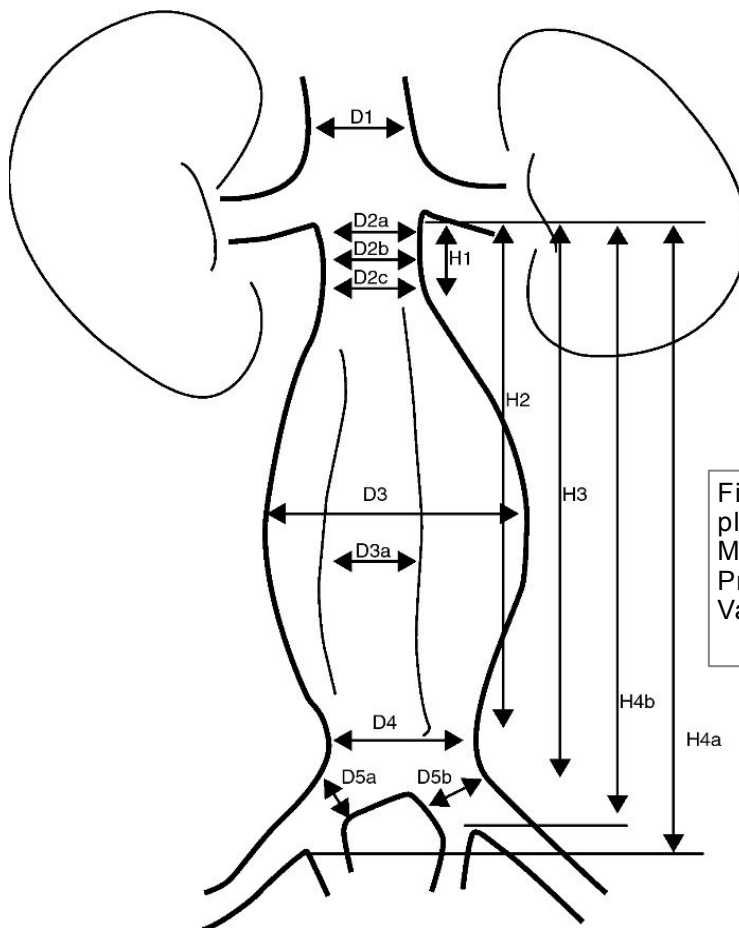


Figura 4: Medidas para la planificación de EVAR. Tomado de Manual de Guías de Procedimientos endovasculares, Vaquero y cols (47).

Para ello, hasta hace pocos años, se recomendaba la realización de dos pruebas de imagen con administración de un medio de contraste intravascular: una tomografía computarizada (TC) o una resonancia magnética nuclear (RMN) y una arteriografía aortoiliaca con sustracción digital, introduciendo un catéter con marcas radiopacas cada centímetro para ser tomadas como punto de referencia y permitir la realización de las mediciones descritas previamente (47). En la actualidad, gracias a los avances en el tratamiento de las imágenes digitales, han surgido programas informáticos, incluso de código libre, capaces de trabajar con las imágenes del TC para hacer reconstrucciones en tres dimensiones que permitan efectuar todas las mediciones necesarias para la planificación del EVAR sin necesidad de realizar angiografías (48). El análisis de las imágenes con este tipo de herramientas requiere un entrenamiento previo, una forma de trabajar metódica y el uso de técnicas de reconstrucción en múltiples planos (49); pero gracias a ello, se puede planificar la intervención con fiabilidad y sin utilizar técnicas de diagnóstico cruentas.

Una vez realizadas todas las mediciones y decidido el modelo de endoprótesis que se va a emplear, su tamaño y su configuración, se está preparado para la realización del EVAR. El paciente se sitúa en decúbito supino y la intervención se puede hacer bajo anestesia local, regional o general. La vía de abordaje arterial habitual es la vía femoral bilateral, bien mediante exposición quirúrgica o bien mediante acceso percutáneo. Posteriormente, bajo control fluoroscópico, se realiza la cateterización de la aorta y ambas arterias ilíacas y la localización de las zonas de sellado proximal y distal, tomando las referencias necesarias para no

ocluir de forma accidental las arterias renales o las hipogástricas (47). Posteriormente, se procede a la progresión y liberación del dispositivo, de nuevo bajo control radioscópico, respetando las referencias tomadas, para finalmente, una vez completada su colocación, realizar una nueva angiografía que asegure la correcta ubicación, la permeabilidad de las arterias renales y de las hipogástricas, que no hubiésemos planificado ocluir intencionalmente, y la ausencia de extravasación del medio de contraste hacia el saco aneurismático en la zona sellada por la endoprótesis.

Para la realización de todos estos pasos, desde la cateterización aórtica e iliaca hasta la comprobación final de la correcta disposición del dispositivo endovascular y el adecuado sellado del saco aneurismático, es necesario el uso de medios de contraste radiopacos, inyectados directamente en el territorio intraarterial aórtico y visualizados bajo fluoroscopia con sustracción digital.

3. MEDIOS DE CONTRASTE RADIOLÓGICO

3.1. Recuerdo histórico

La idea de utilizar sustancias que pudieran ser detectadas por un haz de rayos X tras ser administradas a un paciente por vías naturales o tras ser incorporadas al torrente vascular es el germen sobre el que se inicia el desarrollo de los contrastes radiológicos (50).

Cameron en 1917 publica un artículo preliminar en el que describe cómo el yoduro de sodio administrado de forma oral o de forma

intravenosa era capaz de producir un urocistograma opaco a los rayos X. Más tarde, en 1922, en la Clínica Mayo (Minnesota, Estados Unidos), observan que la orina depositada en la vejiga urinaria de pacientes tratados con dosis elevadas de yoduro sódico intravenoso era radio-opaca y, un año después, en 1923, realizan la primera publicación describiendo la urografía mediante administración intravenosa de yoduro sódico (50). Si bien el uso médico del yoduro sódico no es posible por su elevada toxicidad neurológica, ya que produce convulsiones, estos descubrimientos supusieron un punto de partida para la investigación química y farmacológica que permitió el desarrollo de los contrastes radiológicos que hoy en día se usan en la práctica médica habitual.

Al realizar un recuerdo histórico de los medios de contraste radiológicos para su uso intravascular, son tres los nombres que no se pueden olvidar por su importante influencia, en distintos momentos de la historia, para el desarrollo y la evolución de estos compuestos. Éstos son el Dr. Moses Swick, el químico Vernon Mallinckrodt y, finalmente, el Dr. Torsten Almén.

En 1928, el Dr. Moses Swick desarrolló e inició su experiencia preliminar con un contraste radiológico, iónico y soluble en agua, de administración intravenosa, utilizado para urografías. El principal avance aportado por Swick fue que desarrolló un componente lo suficientemente soluble y estable para su administración intravenosa y que, además, mantenía un perfil de seguridad aceptable respecto a su riesgo intrínseco de toxicidad, al mismo tiempo que permitía usar una concentración suficiente del componente iónico en el riñón como para ser útil en el diagnóstico radiológico mediante urografía (51,52). Del compuesto desarrollado por el Dr. Swick, surgieron dos productos para su uso clínico en urografía excretora; uno de ellos con un solo átomo de yodo, conocido como Iopax® o Uroselectan®;

y un segundo producto, con dos átomos de yodo, conocido como Neoiopax® o Uroselectan-B® (53). A pesar de su aceptable perfil de seguridad y de su utilidad al proporcionar una imagen radiográfica razonablemente buena, estos agentes producían importantes efectos secundarios, especialmente náuseas y vómitos.

La historia de los medios de contraste radiológico modernos comenzó en 1953, cuando Vernon Wallingford, un químico que trabajaba para la compañía Mallinckrodt en Saint Louis, Estados Unidos, sintetizó una nueva clase de componente químico. La molécula de este nuevo componente derivado del ácido benzoico, contiene tres átomos de yodo unidos covalentemente a una estructura de anillo aromático del benceno, además de una acetilamida unida a la cadena lateral del anillo del benceno, reduciendo de esta forma su toxicidad (54). Este compuesto se llamó acetrizoato de sodio, comercializado como Urokon®, y fue el primer medio de contraste iónico de alta osmolaridad, que marcó un nuevo estándar entre los medios de contraste radiológico que se desarrollarían a partir de ese momento (55). Este nuevo compuesto sintetizado por Wallingford redujo de forma importante la toxicidad de los medios de contraste (53).

Rápidamente se desarrollaron moléculas similares, partiendo de la unión de moléculas de yodo a un anillo benzoico, como el diatrizoato de sodio (Urografín®) en 1956 y ácido iothalámico, que fueron los medios de contraste, todos ellos iónicos y de alta osmolaridad, dominantes para su uso intravascular durante las décadas de los 60 hasta la de los 80 (53,55). Incluso hoy en día se sigue utilizando el Urografín® para estudios radiológicos no vasculares.

Los medios de contraste iónicos tienen la característica de no ser solubles en agua (56). Durante el período en que los medios de contraste iónicos se utilizaron ampliamente, quedó claro que podían

causar efectos adversos importantes por su carácter iónico y por su alta osmolaridad en comparación con los fluidos en los que eran inyectados. Torsten Almén, radiólogo sueco, formuló la hipótesis de que el dolor que sentían sus pacientes durante la administración intravascular de los medios de contraste al realizar las arteriografías, se debía a la alta osmolaridad y a su condición de iónicos, estableciendo por primera vez la relación entre la osmolaridad y el carácter iónico de los medios de contraste radiológico con su toxicidad (57). Así, en 1968, Almen inició las investigaciones, con las que se propuso desarrollar el proceso químico necesario para transformar los medios de contraste iónicos de alta osmolaridad en medios de contraste no iónicos y de baja osmolaridad. Sus esfuerzos dieron como resultado la génesis de la metrizamida (Amipaque®), que es el compuesto precursor de los actuales medios de contraste no iónicos. Estos medios de contraste no iónicos y con baja osmolaridad, se introdujeron en Europa varios años antes que en Estados Unidos, donde se empezaron a utilizar a finales de los años 80 (53).

Posteriormente al desarrollo de estos contrastes de baja osmolaridad, se introdujeron medios de contraste no iónicos y diméricos, con la intención de que fueran iso-osmolares con la sangre. El primero de ellos, el Iotrolan (Isovist®) fue introducido en 1994, pero se retiró rápidamente debido a un gran número de reacciones adversas tardías. Actualmente, el único medio de contraste no iónico y dimérico que existe en el mercado es el Iodixanol (Visipaque®) (55).

3.2. Tipos de medios de contraste radiológicos

La clave para el desarrollo de los contrastes radiológicos se encuentra en el descubrimiento de la propiedad de los componentes yodados de hacer opacas al paso de los Rayos X a las estructuras vasculares en los que eran introducidos o a los parénquimas por los que se distribuían tras su administración intravenosa. La concentración de la sal de yodo utilizada es la que regula la cantidad de protones de Rayos X que son absorbidos al atravesar los compuestos yodados y por tanto es la que determina la calidad para el diagnóstico de los medios de contraste utilizados (58). Esta concentración viene determinada por el número de moléculas de yodo que tiene el compuesto utilizado como contraste radiológico. Cuantas más moléculas de yodo, mayor es la concentración del compuesto yodado y mayor es su opacidad radiológica.

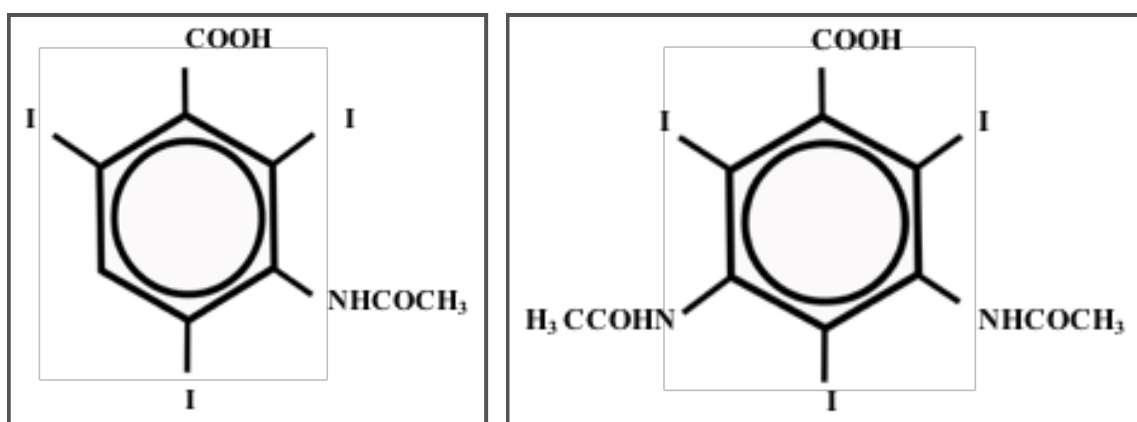


Figura 5: Moléculas de Acetrizoato (Urokon®) y de Diatrizoato (Renografin®). Obsérvese que la estructura del anillo de benceno con tres átomos de yodo en las posiciones 2, 4 y 6 es común a los dos compuestos, variando la composición de las cadenas laterales y con ello sus propiedades farmacocinéticas.

Como se ha comentado en la evolución histórica de los medios de contraste, los primeros componentes que se desarrollaron incluían

un solo átomo de yodo y rápidamente los investigadores fueron capaces de incorporar dos átomos de yodo, mejorando así su capacidad de visualización radiológica. Pero el paso más importante hacia los medios de contraste radiológico modernos se dio con la incorporación de tres átomos de yodo al anillo aromático del benceno, con el consiguiente aumento de la concentración y de la opacidad a los Rayos X del compuesto utilizado. Todos los medios de contraste radiológicos yodados que se utilizan en la actualidad están basados en esta estructura inicial de una molécula compuesta por un anillo de benceno con tres átomos de yodo unidos en las posiciones 2, 4 y 6 del anillo, mientras que el resto de posiciones del anillo benzoico se ocupan por cadenas laterales cuyo objetivo es aportar a los medios de contraste mayor solubilidad en agua y disminuir su toxicidad (50,59).

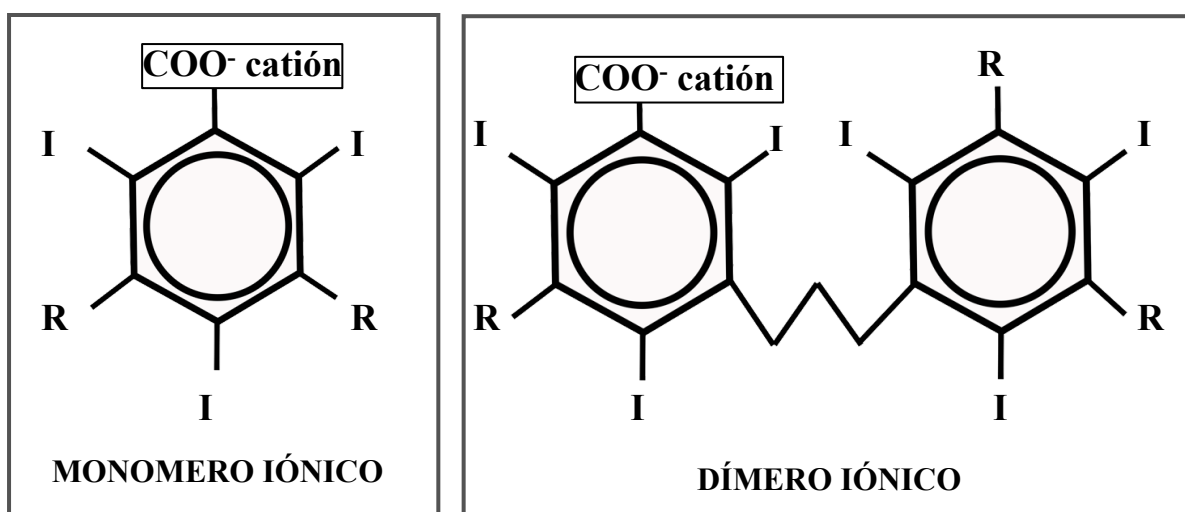


Figura 6: Medios de contraste iónicos por la capacidad ionizante de los grupos de carbono unidos en una de las cadenas laterales del anillo de benceno. Estructura monomérica (un solo anillo de benceno) y estructura dimérica (dos anillos de benceno).

Por otro lado, la estructura de los primeros medios de contraste, llamados iónicos, al ser metabolizada, se disocia en dos iones con carga positiva y negativa, respectivamente, los cationes (sodio y meglumina) y los aniones (el anillo benzoico con los tres átomos de yodo). La carga iónica de estos compuestos está especialmente relacionada con las reacciones adversas cuando alcanzan el fluido cerebroespinal, produciendo espasmos y convulsiones (60–64). Además, la carga eléctrica influye en la interacción con la membrana celular, la tolerancia neurológica a la administración del medio de contraste, actúa sobre la coagulación sanguínea y también sobre la activación plaquetaria, el balance electrolítico, la conducción nerviosa y la función cardíaca (65).

Para intentar reducir la carga eléctrica y al mismo tiempo reducir la osmolaridad de los medios de contraste, se desarrollaron las estructuras diméricas, incluyendo dos anillos de benceno unidos entre sí con 3 moléculas de yodo cada uno, en lugar de monoméricas. Pero estas estructuras seguían siendo hiperosmolares respecto al plasma sanguíneo y mantenían el carácter iónico.

Las nuevas generaciones de contrastes radiológicos no iónicos se desarrollaron gracias a la aplicación del principio de reducción de la osmolaridad mediante la sustitución de los grupos de carbono con capacidad ionizante por estructuras hidrofílicas con capacidad de unirse de forma covalente con el anillo de benceno. Esta unión permite la no disociación de la estructura y por tanto su comportamiento no conlleva la formación de estructuras con carga eléctrica, obteniendo así un medio de contraste hidrosoluble y no iónico. Además, aplicando este principio, los medios de contraste

desarrollados podrían reducir su osmolaridad incluso hasta hacerla equivalente a la del plasma sanguíneo, conociéndose estos compuestos como iso-osmolares. Pero a cambio, esta disminución de la osmolaridad lleva asociado un aumento en la viscosidad del medio de contraste (50). Como ocurría con los medios de contraste iónicos, los no iónicos inicialmente tenían una estructura monomérica, pero rápidamente se desarrollaron medios con estructura dimérica.

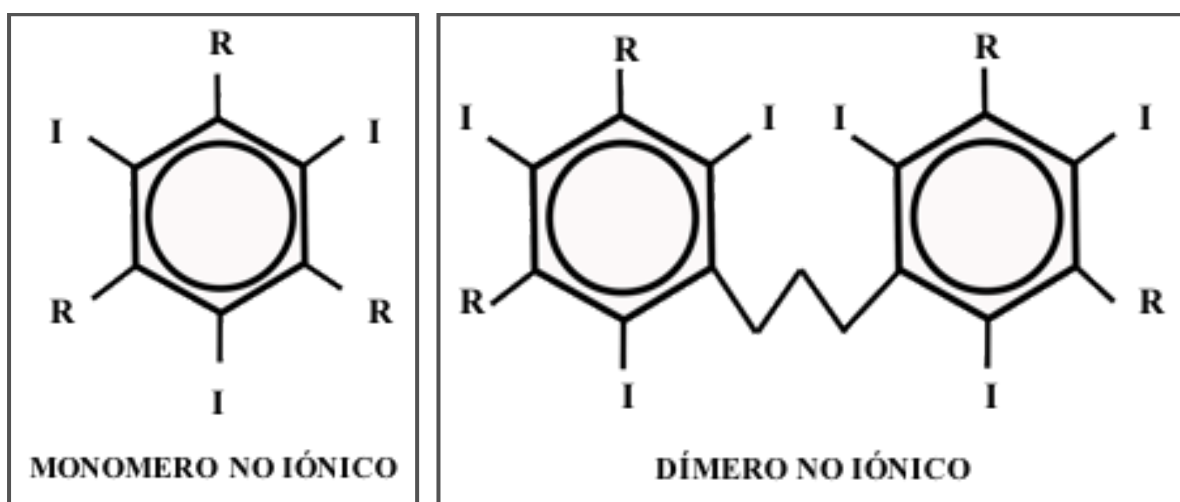


Figura 7: Medios de contraste NO iónicos. Se han sustituido los grupos de carbono con capacidad ionizante por estructuras hidrofílicas que se unen al anillo de benceno de forma covalente. Estructura monomérica (un solo anillo de benceno) y estructura dimérica (dos anillos de benceno).

De esta manera, se pueden clasificar los medios de contraste yodados atendiendo a sus diferentes propiedades (tabla 1):

- Según su capacidad de metabolizarse o no a estructuras con carga eléctrica, los medios de contraste pueden ser iónicos o no iónicos.
- Según su estructura molecular formada por uno o dos anillos de benceno, los medios de contraste pueden dividirse en

monoméricos, con un anillo de benceno y tres átomos de yodo, o diméricos, con dos anillos de benceno y seis átomos de yodo en su estructura.

- Atendiendo a la osmolaridad, definida como la concentración de partículas osmóticamente activas contenidas en una disolución, expresada en osmoles o en miliosmoles por litro de disolvente, se pueden clasificar los medios de contraste como de alta osmolaridad, baja osmolaridad y, finalmente, como iso-osmolares, que son aquellos medios de contraste que tienen la misma osmolaridad que el plasma sanguíneo.

Actualmente, todos los medios de contraste comercializados son derivados del anillo de benceno con tres átomos de yodo y pueden incluirse dentro de cuatro grupos (59,66):

- Iónicos monoméricos.
- Iónicos diméricos.
- No iónicos monoméricos.
- No iónicos diméricos.

Las generaciones más modernas de medios de contraste son compuestos no iónicos y monoméricos y tienen largas cadenas laterales ricas en grupos hidroxilos unidas al anillo benzoico. Los diferentes tipos comercializados actualmente son muy parecidos entre sí en su estructura molecular y todos los compuestos tienen bajo peso molecular, una gran solubilidad en agua y una capacidad de unión a las proteínas baja (59).

Por otro lado, atendiendo a su osmolaridad, como se ha indicado previamente, se pueden distinguir tres tipos de medios de contraste yodado, con las siguientes características (67):

- Medios de contraste de alta osmolaridad. Son los de primera generación. Su osmolaridad oscila entre 1500 y 2000 mOsm/kg, mientras que la osmolaridad plasmática en humanos es de 290 mOsm/kg. Son iónicos y monómeros.
- Medios de contraste de baja osmolaridad. Son los que componen la segunda generación de medios de contraste. Su osmolaridad se sitúa entre 600 y 1000 mOsm/kg, lo que supone multiplicar entre 2 y 3 veces la osmolaridad plasmática. Son monómeros no iónicos o dímeros iónicos, siendo estos últimos los que tienen los valores más bajos de osmolaridad. Dentro de este grupo, están la mayoría de productos usados actualmente en la clínica. El ioxagato (**Hexabrix®**) es el único dímero iónico utilizado en el momento actual. Y como monómeros no iónicos, se utilizan en la práctica clínica el iohexol (**Omnipaque®**), iopamidol (**Niopam®**), lomeprol (**Iomeron®**), iopromida (**Ultravist®**), ioversol (**Optiray®**), iobitridol (**Xenetix®**) y el iopentol (**Imagopaque®**).
- Medios de contraste iso-osmolares. Son los compuestos de tercera generación. Su osmolaridad es equivalente a la del plasma, alrededor de 290 mOsm/kg. Son dímeros no iónicos y tienen el inconveniente de aumentar la viscosidad, y con ello los efectos secundarios derivados de ese aumento de la viscosidad, en relación con la generación anterior de medios de contraste. El único contraste radiológico iso-osmolar aprobado actualmente para su uso intravascular es el iodixanol (**Visipaque®**).

	COMPUESTO	NOMBRE COMERCIAL	OSMOLARIDAD	CONTENIDO DE YODO	PESO MOLECULAR
IÓNICOS					
MONOMEROS	Diatrizoato	Renografin®	ALTA OSMOLARIDAD	300 mg/mL	809 daltons
	Iotalamato	Cysto Conray®	ALTA OSMOLARIDAD	325 mg/mL	809 daltons
	Ioxitalamato	Telebrix®	ALTA OSMOLARIDAD	350 mg/mL	839 daltons
DIMEROS	Ioxaglato	Hexabrix®	BAJA OSMOLARIDAD	320 mg/mL	1270 daltons
NO IÓNICOS					
MONOMEROS	Iohexol	Omnipaque®	BAJA OSMOLARIDAD	300 mg/mL	821 daltons
	Iopamidol	Niopam®	BAJA OSMOLARIDAD	300 mg/mL	777 daltons
	Iomeprol	Iomeron®	BAJA OSMOLARIDAD	300 mg/mL	778 daltons
	Iopromida	Ultravist®	BAJA OSMOLARIDAD	300 mg/mL	791 daltons
	Ioversol	Optiray®	BAJA OSMOLARIDAD	300 mg/mL	807 daltons
	Iobitridol	Xenetix®	BAJA OSMOLARIDAD	300 mg/mL	835 daltons
	Iopentol	Imagopaque®	BAJA OSMOLARIDAD	350 mg/mL	835 daltons
DIMEROS	Iodixanol	Visipaque®	ISO OSMOLAR	320 mg/mL	1550 daltons

Tabla 1: Características físicas y químicas de los medios de contraste radiológico más importantes.

3.3. Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración intravenosa de los medios de contraste radiológicos, éstos se rigen por el modelo de distribución en dos compartimentos, similar al que siguen la mayoría de los fármacos. Uno de ellos es conocido como compartimento central, representado por la sangre, el agua extracelular y los tejidos muy irrigados, como el corazón, los pulmones o los riñones; en este compartimento el fármaco se distribuye rápidamente. El segundo compartimento, conocido como compartimento periférico o tisular, contiene los tejidos que interaccionan más lentamente con el fármaco. En este modelo, el fármaco, a consecuencia de una inyección intravenosa rápida, llega al compartimento central donde se distribuye y se elimina con rapidez para luego pasar al compartimento periférico donde la eliminación es más lenta. Así, la curva de concentración de los medios de contraste sigue un modelo biexponencial clásico (55). La primera parte de la curva corresponde a la fase de distribución en el compartimento central. Transcurrido un tiempo, el fármaco logra el equilibrio entre el compartimento central y los tejidos del compartimento periférico y cuando este equilibrio se logra, la pérdida del fármaco desde el compartimento central se realiza de acuerdo a todos los procesos de eliminación desde los tejidos y órganos que se encargan de la excreción del medio de contraste. Este proceso, más lento, corresponde a la fase de eliminación propiamente dicha.

Múltiples factores influyen en la distribución por los diferentes compartimentos de los medios de contraste, así como en su eliminación final, marcando por tanto las propiedades farmacocinéticas de estos compuestos.

Uno de estos factores son las cadenas laterales de los anillos aromáticos de benceno, que tienen capacidad de influir en la

solubilidad, en la osmolaridad, la capacidad de unión a las proteínas y en el perfil de toxicidad. Así, las cadenas laterales lipófilas, por ejemplo, van a bajar la solubilidad en agua y tienden a tener alta unión a proteínas plasmáticas. Por el contrario, una cadena lateral con un grupo carboxilo puede formar sales y mejorar la solubilidad y la osmolaridad del medio de contraste. Las cadenas laterales hidrófilas, tales como los grupos de acetamida y los grupos polihidroxilados, que contienen varios grupos OH, mejoran aún más la solubilidad en agua, la tolerancia y son capaces de reducir la tasa de unión a proteínas. Esta última propiedad es importante para asegurar una rápida filtración glomerular cuando el compuesto esté en fase de excreción renal. Los medios de contraste no iónicos generalmente son muy hidrófilos (55).

La osmolaridad es otro de los factores que influyen en las propiedades farmacocinéticas de los medios de contraste. Esta influencia viene marcada tanto por las partículas que son capaces de penetrar la membrana celular como por la que no lo hacen. Las partículas capaces de atravesar la membrana pueden mejorar el volumen del compartimento intracelular por atraer agua al interior de la célula una vez que penetran en ella; por el contrario, las partículas no penetrantes, atraerán agua al espacio extracelular, haciendo que la célula pierda agua. Los medios de contraste iónicos se disocian en el agua plasmática, formando partículas con carga eléctrica. Por esta razón, suelen contener más partículas por mililitro que los contrastes no iónicos, y por tanto tienen una osmolaridad mayor que éstos. En general, los medios de contraste con alta osmolaridad son peor tolerados que aquellos con baja osmolaridad o iso-osmolares (55). Sin embargo, los medios de contraste iso-osmolares no han demostrado tener menor toxicidad que aquellos de baja osmolaridad (68–72).

En circunstancias normales, después de la administración intravascular, los medios de contraste se distribuyen rápidamente por el torrente sanguíneo y por el compartimento extracelular, es decir, su vida media de distribución es corta. Por lo general, el tiempo necesario para la distribución de manera uniforme de los medios de contraste yodados en los fluidos extracelulares es de varios minutos, que van desde 2 hasta 30 minutos. La tasa de unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente de entre el 1 y el 3%. Los medios de contraste no se metabolizan en el cuerpo humano, pero son eliminados rápidamente a través de la filtración glomerular por el riñón. El tiempo para eliminar la mitad de la cantidad de medio de contraste presente en la sangre, conocido como la vida media de eliminación, es de aproximadamente entre 1 y 2 horas. En pacientes con función renal normal, aproximadamente el 100 % del medio de contraste se excreta en las primeras 24 h después de la administración. En pacientes con disminución de la función renal la vida media de eliminación puede aumentar a 40 horas o más (55). En caso de necesidad, la hemodiálisis y la diálisis peritoneal son métodos eficaces para eliminar los medios de contraste de la sangre (73).

4. NEFROPATÍA INDUCIDA POR CONTRASTES

4.1. Incidencia e importancia

La insuficiencia renal aguda secundaria al uso de medios de contraste radiológico se encuentra entre las tres causas más frecuentes de fracaso renal agudo en pacientes hospitalizados por cualquier causa (74–76). Su incidencia, en estos pacientes, se sitúa entre el 1 y el 5% (75), pero entre los pacientes con mayor comorbilidad o criterios de gravedad esta cifra se eleva, alcanzando el 16% en los pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (77) y en los sometidos a estudios o procedimientos angiográficos coronarios, el grupo de pacientes que más ha sido estudiado en relación con el desarrollo de Nefropatía Inducida por Contrastes (NIC). La incidencia en ellos se sitúa entre el 5 y el 15%, pudiendo llegar a superar el 30% en pacientes de alto riesgo (78–84).

La NIC producida tras estudios o procedimientos terapéuticos coronarios tiene, habitualmente, un curso benigno y se recupera de forma espontánea en una o dos semanas (81). El desarrollo de un fracaso renal agudo grave que requiera la realización de hemodiálisis varía en función del riesgo intrínseco del paciente y del procedimiento que se haya realizado, pero en general se acepta que menos del 1% de los pacientes con NIC acaban necesitando hemodiálisis para su tratamiento (85–87). Sin embargo, aunque el número de pacientes que requieren diálisis en la fase de fracaso renal agudo es bajo, se sabe que, tras un procedimiento intervencionista coronario, estos pacientes tienen peor evolución a corto y largo plazo. Presentan cifras significativamente superiores de mortalidad intrahospitalaria, además de una estancia hospitalaria más prolongada y, en el seguimiento a un año, mayores tasas de

infarto agudo de miocardio y de complicaciones vasculares y hemorrágicas tempranas cuando se comparan con los pacientes que no requieren diálisis tras la intervención coronaria (88).

A pesar de su comportamiento habitualmente benigno, el desarrollo de NIC en pacientes sometidos a procedimientos coronarios se ha asociado a una mayor incidencia de eventos adversos y de mortalidad a corto y a largo plazo, independientemente de que requieran hemodiálisis o no (89–92). Aunque existen estudios observacionales en los que el desarrollo de fallo renal agudo de cualquier causa en el postoperatorio de procedimientos quirúrgicos vasculares se asocia a un incremento de la mortalidad (93), en pacientes sometidos a estudios radiológicos con contraste de naturaleza diferente a los procedimientos coronarios no hay suficientes trabajos en la literatura publicada hasta el momento como para afirmar que el desarrollo de un cuadro clínico de NIC pueda influir en la mortalidad tanto a corto como medio plazo (89).

4.2. Definición

La nefropatía inducida por contraste se define como el deterioro agudo de la función renal, marcado por elevación de la cifra de creatinina sérica o por el descenso de la tasa de filtrado glomerular, que se produce entre las 24 y 72 horas posteriores a la administración intravascular de contrastes yodados (94), y que no está justificado por otra causa de fallo renal (78).

Para que esta definición, de carácter general, tenga utilidad en la práctica clínica, es necesario que se gradúe de algún modo el deterioro de la función renal y se establezcan unos puntos de corte a partir de los cuales se pueda considerar significativo dicho deterioro. Para ello, sin que existiera un criterio estandarizado, se

han utilizado varios métodos basados en el incremento, absoluto o relativo, respecto al valor basal, de las cifras de creatinina sérica tras la administración de contrastes yodados (95). En este escenario de falta de consenso, los diferentes grupos de investigación han propuesto considerar la existencia de NIC cuando la cifra basal de creatinina sérica tiene un incremento absoluto entre 0,5 y 1mg/dL; o bien, al basarse en valores relativos, considerar como significativa la elevación mayor o igual entre el 25% y el 50% de la creatinina sérica respecto a su valor basal (85). Incluso se han considerado valores más extremos; así, el Registro Nacional Cardiovascular de 2001 del *American College of Cardiology*, define la NIC tras la realización de una intervención coronaria percutánea como un incremento del doble del valor de la creatinina sérica basal que implique un aumento mayor o igual de 2 mg/dL respecto a la cifra absoluta de creatinina o la necesidad de realizar hemodiálisis (96).

Sin embargo, sólo la NIC definida como el incremento igual o mayor de 0,5 mg/dL de la cifra absoluta de creatinina o el incremento relativo mayor o igual al 25% de la creatinina sérica basal, tras la realización de un estudio coronario con contraste, han demostrado correlación, como factores independientes, con la aparición de episodios cardiovasculares graves en los 6 meses posteriores al diagnóstico de la NIC. Y de estos dos métodos, la elevación de la cifra absoluta de creatinina mayor o igual de 0,5 mg/dL es la que muestra una asociación más potente con la aparición de eventos cardiovasculares adversos en el seguimiento y es uno de los criterios diagnósticos más utilizado por los diferentes grupos.

La existencia de una definición universal y aceptada por todos los grupos del daño renal agudo sería de gran ayuda porque facilitaría su identificación y tratamiento en la clínica (97). Además de los criterios usados por los trabajos centrados en la nefropatía inducida

por contraste, y motivados por la falta de uniformidad en la definición de enfermedad renal aguda entre los diferentes autores, dos grandes grupos de consenso han intentado estandarizar el diagnóstico del daño renal agudo de cualquier etiología. Por un lado el *Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)*, propuso en 2004 el sistema RIFLE, acrónimo del inglés *Risk, Injury, Failure, Loss y ESKD (End Stage Kidney Disease)* (98). El sistema RIFLE plantea un grado progresivo de daño renal, representado por cada una de las letras del acrónimo, desde la lesión más leve (*Risk*) hasta la más grave (*End-Stage Kidney Disease*), basándose en el aumento de los niveles de creatinina sérica o en la disminución porcentual del filtrado glomerular. Por otro lado, el grupo *Acute Kidney Injury Network (AKIN)*, en 2007 propuso su propio sistema, como una modificación del sistema RIFLE, para definir el daño renal agudo de cualquier etiología, no sólo secundario a contrastes (99). Según el criterio AKIN, se cuenta con el diagnóstico de daño renal agudo cuando ocurre uno de los siguientes criterios durante las 48 horas posteriores a un evento nefrotóxico:

- Incremento de la cifra absoluta de creatinina sérica, respecto a su valor basal, mayor o igual de 0,3 mg/dL.
- Incremento relativo del valor basal de creatinina sérica en un 50% o más.
- Oliguria menor o igual de 0,5 ml/Kg de excreción horaria de orina mantenida durante al menos 6 horas.

El sistema AKIN es sencillo de utilizar en la práctica clínica y, aunque no se propuso ni ha sido estudiado directamente en relación con la nefropatía inducida por contraste, el Manual sobre Medios de Contraste del *American College of Radiology*, en su novena edición, de 2013, propone utilizar el criterio AKIN para valorar la nefropatía

inducida por contraste (95). Ninguno de estos dos criterios de consenso para definir el daño renal agudo, RIFLE y AKIN, han sido validados en el estudio concreto de la nefropatía inducida por contraste, pero ambos, aunque con limitaciones, han probado su papel en la valoración clínica del daño renal agudo (100–102). Incluso se han estudiado en relación con el daño renal asociado a la cirugía aórtica abierta para el tratamiento de AAA infrarrenales, obteniendo el criterio AKIN una mejor capacidad de predicción de mortalidad peroperatoria que el criterio RIFLE (101).

4.3. Patofisiología de la nefropatía inducida por contraste

Hasta la fecha, el conocimiento disponible es insuficiente para la completa comprensión de los mecanismos fisiopatológicos que se encuentran en el sustrato de la nefropatía inducida por medios de contraste yodado (67,78). La mayoría de los autores coinciden en que la NIC está en relación con varios factores fisiopatológicos que ocurren al mismo tiempo. Por un lado, existe un efecto citotóxico directo relacionado con la presencia de yodo en los medios de contraste. Por otro lado, se conoce que tras la administración de medios de contraste yodados, se producen alteraciones en la regulación vasomotora del riñón, mediados por sustancias vasoactivas como el óxido nítrico (NO), y por la situación de estrés oxidativo. Y por último, las propiedades físicas de los medios de contraste pueden aumentar la viscosidad y la producción de cristales a nivel de la nefrona, produciendo un daño tubular directo.

4.3.1. Citotoxicidad

Todos los medios de contraste radiológicos utilizados en la actualidad contienen en su estructura molecular yodo. El yodo es un oligoelemento esencial para la vida por su participación en la

formación de las hormonas tiroideas, pero en bajas dosis. Sin embargo, tanto en su forma molecular (I_2) como en forma de ion de yodo (I^-), es demasiado tóxico para ser usado como contraste radiológico intravenoso. Para reducir la toxicidad del yodo, éste se incorpora al anillo de benceno reduciendo así en parte su capacidad lesiva, pero sin llegar a ser inocuo para las células y los tejidos (66).

La capacidad citotóxica del yodo sobre las bacterias es ampliamente conocida, por eso se utiliza como agente antiséptico. Se considera que el yodo libre (I_2) y su forma polarizada tras disolverse en agua (H_2OI^+) son las responsables de la acción microbicida del yodo (103). El mecanismo de acción propuesto es el de la interacción entre el yodo y diversos aminoácidos presentes en las proteínas de la membrana de las bacterias, produciendo una lesión que hace que se pierda la integridad de la membrana celular (66,67). Este efecto tóxico no afecta solamente a la membrana celular de las bacterias, sino también a las de las células humanas (104).

La toxicidad del yodo ha sido estudiada en modelos experimentales de cultivo celular y en modelos animales, valorando los efectos sobre distintos tipos celulares, como las células epiteliales del túbulo renal (105,106), de las células endoteliales renales (106), y de células mesangiales (107,108). En todos estos estudios se encontraron signos de lesión celular tras la exposición al yodo y signos de apoptosis. Estudios experimentales muestran que el mecanismo de lesión celular incluye la alteración de la actividad de las enzimas mitocondriales y de la membrana mitocondrial, produciendo un aumento del estrés oxidativo (50).

Es posible que la alta toxicidad del yodo elemental no se elimine por completo en los medios de contraste de los disponibles actualmente y es posible que incluso pequeñas cantidades de yodo, presentes en las soluciones de contrastes yodados, sean lo suficientemente tóxicas como para explicar los efectos citotóxicos compartidos por los diferentes medios de contraste yodados (66).

Pero probablemente el yodo no sea el único implicado en el mecanismo de citotoxicidad directo, ya que, aunque las comparaciones entre diferentes medios de contraste que contienen concentraciones similares de yodo muestran que los niveles de citotoxicidad son similares, también se ha observado que las soluciones de contraste con mayor osmolaridad empeoran esta citotoxicidad (66).

El papel de la carga iónica de los medios de contraste como causante de toxicidad celular también ha sido estudiado en numerosos trabajos *in vitro*, con resultados dispares. Unos, consideran a los medios de contraste iónicos más tóxicos que a los no iónicos, y otros no encuentran estas diferencias (66). Es posible que la carga iónica adquiera mayor importancia *in vivo*, ya que en varios estudios clínicos, los medios de contraste iónicos sí muestran mayor toxicidad renal que los no iónicos (109,110).

4.3.2. Efecto vasomotor renal

En varios modelos experimentales, se ha visto que los medios de contraste reducen la perfusión renal (66). Se acepta que la hipoxia medular del riñón tiene un papel fundamental en el desarrollo de la NIC producida por el efecto de procesos

diferentes, pero potencialmente interconectados (55): los efectos hemodinámicos producidos por el propio medio de contraste, los procesos mediados por la formación de radicales libres, existiendo una interacción entre la hipoxia y el estrés oxidativo en la generación del daño renal tras la administración de contrastes (111), y la toxicidad directa de los medios de contraste sobre el túbulo renal.

Varios grupos de investigación han estudiado *in vitro* los efectos hemodinámicos de los medios de contraste sobre la función arterial de varios lechos vasculares con resultados dispares. Se producen respuestas que varían desde la vasoconstricción hasta la vasodilatación e incluso patrones bifásicos, dependiendo del lecho y de la especie animal estudiada (112). La mayoría de estos grupos de investigación aplican el medio de contraste alrededor de la arteria en lugar de hacerlo de forma intraluminal, por lo que es posible que no sean capaces de medir el efecto directo del medio de contraste sobre el epitelio arterial en condiciones de flujo activo (66). En este sentido, quizá se aproximen más a los procesos *in vivo* los resultados obtenidos por Sendeski y cols.; cuyos trabajos para estudiar los cambios hemodinámicos de las arterias tras la exposición a contrastes yodados están realizados en modelos de vaso recto descendente de riñón de rata a los que se les somete a una perfusión intraarterial de diferentes medios de contraste (113,114). En estos trabajos la reacción de la arteria tras la aplicación intraluminal de los medios de contraste es de vasoconstricción, de forma similar a la reacción que se produce como respuesta al estímulo con angiotensina II (113). Sendeski y cols. demostraron una reducción del diámetro de los vasos rectos de hasta el 52%, mediada por una disminución en la biodisponibilidad de óxido

nítrico (NO), y un aumento significativo de la respuesta vasoconstrictora a la angiotensina II (112,113). Los vasos rectos descendentes son microvasos de entre 12 y 15 micrometros de diámetro, que se originan a partir de las arteriolas eferentes de las nefronas yuxtamedulares, en los que una reducción del 52% de su diámetro se comporta funcionalmente de manera similar a una oclusión. Además, estos vasos se encargan de la perfusión de la médula renal, que es la región del riñón con mayor riesgo de hipoperfusión e hipoxia en los modelos experimentales de NIC (66).

Otros autores encuentran que la respuesta hemodinámica tras la administración intraarterial de medios de contraste es bifásica: inicialmente se produce un pequeño incremento en el flujo sanguíneo renal, acompañado de un aumento del filtrado glomerular y de la excreción urinaria, para a continuación mantener de forma prolongada una disminución del flujo sanguíneo renal entre el 10 y el 25% respecto al flujo basal (115,116).

En definitiva y aunque no se conoce exactamente el papel de cada mediador de los implicados en la respuesta hemodinámica del riñón a la exposición a los medios de contraste, se produce una alteración en el balance entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras (55), teniendo una especial importancia en este proceso la disminución de la producción endógena de NO a nivel de la médula y la cortical del riñón (66,117).

En todo este mecanismo fisiopatológico que condiciona la hipoperfusión de la médula renal tras la administración de medios de contraste y ligado a la alteración del balance del NO a nivel renal, están directamente implicados los mecanismos de estrés

oxidativo (118). Las Especies Reactivas de Oxígeno (ERO) son moléculas altamente reactivas por la presencia de una capa de electrones de valencia no apareada y que se forman de manera natural como subproducto del metabolismo del oxígeno y que, tras sucesivas maniobras de reducción, se transforman en agua. En condiciones fisiológicas, la formación a nivel tubular de la médula renal de ERO tiene un papel importante en los procesos de comunicación celular, la regulación de la microcirculación a nivel local y en el transporte en el túbulo renal por sus efectos sobre la disponibilidad de NO. Tras la administración de un medio de contraste, la hipoxia medular se desarrolla tanto por la disminución del flujo sanguíneo medular como por la mayor demanda de oxígeno de las células tubulares debido al incremento de la reabsorción de sodio. Esto conduce a un aumento de la formación de ERO y con ello del estrés oxidativo, lo que produce un daño celular directo, por afectación del ADN mitocondrial y nuclear, de los lípidos de la membrana y de las proteínas celulares y, además, disminuye la biodisponibilidad de NO, ya que éste se consume en el proceso de reducción de los ERO (55). No obstante, el descenso del NO en los vasos rectos medulares no se explica sólo por el aumento de los ERO sino que también puede atribuirse a la lesión directa producida por los medios de contraste en las células endoteliales, encargadas de la producción del NO (66,117,119).

4.3.3. Efecto sobre el túbulo renal

Como ya se ha mencionado, los medios de contraste pueden causar lesiones a las células endoteliales, que son las primeras en contactar con ellos cuando han sido inyectados por vía intravenosa o intraarterial (117). Pero posteriormente el medio de

contraste es filtrado por el glomérulo y pasa a concentrarse dentro de los túbulos renales, exponiendo a las células tubulares a un daño celular directo incluso mayor que el sufrido por las células endoteliales (66).

En estudios *in vitro* con cultivos celulares se ha demostrado que todos los tipos de medios de contraste provocan una disminución de la viabilidad celular. Los cambios bioquímicos subyacentes a estos efectos tienen relación con los cambios en las principales vías de comunicación intracelular implicadas en la supervivencia celular, la apoptosis, y la inflamación (120,121). Los medios de contraste, en las capas de células tubulares más proximales, pueden alterar la actividad de la enzima mitocondrial y del potencial de membrana de la mitocondria, mientras que en capas más distales pueden inducir la apoptosis celular (122). Se cree que la apoptosis inducida por los medios de contraste se debe a la activación de proteínas de choque y, simultáneamente, a la inhibición de enzimas citoprotectoras y de prostaglandinas (117).

La osmolaridad y la viscosidad de los medios de contraste probablemente juegan un papel más importante en el desarrollo de la NIC *in vivo* de lo que lo hacen en los modelos *in vitro* (66). Todos los medios de contraste se acumulan en los túbulos renales; sin embargo, aquellos con mayor viscosidad provocarán mayor presión hidrostática en los túbulos (123), un aumento de la viscosidad renal (124) y una mayor retención del medio de contraste dentro del riñón. Este acúmulo del medio de contraste se produce en los túbulos de la médula renal y dentro de los vasos sanguíneos, produciendo, además, una disminución del flujo entre los vasos sanguíneos y el túbulo renal. Esta reducción del flujo hace que la exposición de las células del epitelio del

túbulo renal y del endotelio vascular al medio de contraste sea más prolongada, y por tanto mayor será la citotoxicidad directa provocada por el yodo (125).

4.4. Factores asociados a la nefropatía inducida por contraste

Desde que se comenzaron a utilizar los medios de contraste yodado, se estableció una relación causal entre éstos y el desarrollo de fracaso renal agudo (94). Un número importante de estudios observacionales han investigado la aparición de lesión renal aguda tras la administración de contraste tanto intravenoso como intraarterial, encontrando que existe riesgo de daño renal asociado a la administración de contraste (126,127). De hecho, el temor a desarrollar un fracaso renal agudo es una de las razones más frecuentes para no realizar una tomografía computadorizada (TC) con contraste intravenoso, comprometiendo así la información obtenida de estos estudios radiológicos (128). Sin embargo, este temor que tradicionalmente se ha tenido, en los últimos años se ha demostrado que es injustificado cuando se refiere al desarrollo de NIC tras administración intravenosa de medios de contraste, ya que el desarrollo de un fracaso renal grave tras estos estudios es excepcional (129–131). Incluso, en un meta-análisis realizado por McDonald y cols. en 2013, que incluía 13 estudios, con la limitación de ser todos no aleatorizados, y 25.950 pacientes en los que se comparaba la incidencia de fracaso renal agudo tras la realización de un TC con o sin contraste intravenoso, demostraron que la incidencia de fracaso renal agudo, necesidad de diálisis y muerte era similar entre el grupo que había recibido contraste intravenoso y que el que no lo había recibido (132). Hoy día se acepta que la vía de administración de los medios de contraste tiene una relación

directa con la aparición de NIC, siendo mayor la incidencia para la administración intraarterial que para la intravenosa, considerando incluso, con el soporte de la evidencia más reciente, que para los pacientes con un nivel de creatinina sérica menor de 1,5 mg/dL el riesgo de desarrollar NIC tras administración intravenosa de contraste es muy baja, especialmente si los pacientes han recibido hidratación de forma previa al procedimiento (94,133).

La incidencia de NIC tras la administración intraarterial de contraste se sitúa, en función del criterio utilizado para definir el fracaso renal agudo, entre el 5 y el 15% , pudiendo llegar, en pacientes de alto riesgo, a situarse por encima del 30% (78,80–83,134,135). Pero se debe tener en cuenta que los trabajos que han mostrado la incidencia de NIC tras administración intraarterial de contraste están realizados sobre pacientes sometidos a coronariografías, con o sin intervencionismo coronario asociado. Este grupo de población, típicamente, tiene más edad, mayor porcentaje de enfermedad vascular avanzada a múltiples niveles y mayor compromiso hemodinámico que la población general (94) y, además, en general reciben una dosis de medio de contraste mayor que la administrada de forma intravenosa para la realización de una TC (131). Por lo tanto, ese debe concluir que no sólo la vía de administración influye en la diferente incidencia de NIC, sino que probablemente existen otros factores asociados.

Son varios los factores que se han asociado a mayor riesgo de desarrollar NIC tras intervencionismo coronario. Uno de los estudios más amplios es el realizado por Mehran y cols., en el que realizan un análisis multivariante para detectar los factores de riesgo asociados a NIC tras intervencionismo coronario percutáneo en 8.357 pacientes. Identifican 8 variables relacionadas con el desarrollo de NIC: hipotensión, utilización de balón de

contrapulsación aórtico, la presencia de insuficiencia cardiaca congestiva, de enfermedad renal crónica previa, de diabetes mellitus, de anemia, una edad mayor de 75 años y un volumen de contraste elevado. Combinando estos factores, desarrollaron una escala de riesgo de NIC que, en su experiencia, resultó útil como predictor del desarrollo de NIC (134). Sin embargo, no todos los autores obtienen los mismos resultados respecto a los factores asociados y la escala de riesgo propuesta por Mehran no es aplicable en todos los casos (82,84,136,137).

Un elevado volumen de contraste utilizado se ha relacionado con el desarrollo de NIC (138,139), además, los medios de contraste iónicos tienen mayor riesgo de NIC que los no iónicos en pacientes con afectación renal previa (110).

También se ha observado una mayor incidencia de NIC con el uso de medios de contraste de alta osmolaridad frente al uso de los de baja osmolaridad o los iso-osmolares (73,108,125,140).

En general, y teniendo en cuenta los diferentes factores de riesgo de padecer NIC obtenidos por los distintos autores tras la realización de un procedimiento intervencionista coronario, se pueden clasificar estos factores de riesgo en dos grandes grupos (80,141): En primer lugar, aquellos factores relacionados con el paciente, como la presencia de insuficiencia renal previa, la edad, la presencia de diabetes mellitus, el uso de fármacos nefrotóxicos, tener una fracción de eyección cardiaca deprimida, las situaciones de bajo gasto cardiaco, la presencia de anemia y la hipoalbuminemia. Y por otra parte, los factores dependientes del procedimiento, como el volumen de contraste utilizado, el uso de medios de contraste de alta osmolaridad, la administración intra-

arterial del contraste y la utilización de un balón de contrapulsación intraaórtico.

No obstante, a pesar de los múltiples factores de riesgo para el desarrollo de NIC que se han propuesto, el único que se ha confirmado de forma inequívoca como factor de riesgo independiente es la existencia previa a la administración de contraste de insuficiencia renal (95).

5. NEFROPATÍA ASOCIADA A LA REPARACIÓN ENDOVASCULAR DE LOS ANEURISMAS DE AORTA INFRARRENAL

Existe evidencia de la posibilidad de desarrollar un fracaso renal agudo tras la reparación endovascular de los aneurismas de aorta abdominal infrarrenal (142,143). Varios autores han recogido esta posible complicación obteniendo una incidencia de fallo renal agudo que oscila entre el 1 y el 19% para los AAA reparados de forma electiva (142,144,145) y que asciende hasta el 23% tras la reparación endovascular de AAA rotos (146). Sin embargo, los criterios para definir el fallo renal agudo son muy dispares entre los diferentes autores, lo que provoca el hallazgo de incidencias de fallo renal agudo tan dispares entre los distintos grupos, y ninguno de estos trabajos están centrados en el estudio de la nefropatía asociada al uso de contrastes yodados.

En general, se acepta que la incidencia de fallo renal agudo tras la reparación endovascular de los AAA es menor que la asociada a su reparación abierta (145,147). Sin embargo, también hay autores que al comparar la incidencia de fracaso renal agudo tras la reparación abierta

frente a la reparación endovascular de los AAA no encuentran diferencias significativas entre los dos procedimientos (148–150), incluso en la valoración a largo plazo del deterioro de la función renal, no se ha demostrado que existan diferencias significativas entre los pacientes sometidos a reparación endovascular frente a reparación abierta (151,152).

El empeoramiento de la función renal en el postoperatorio de la EVAR no sólo puede relacionarse con la utilización de medios de contraste yodados durante el procedimiento, sino que existen otros factores directamente asociados con el uso de la técnica endovascular y que podrían estar en relación con el daño renal agudo.

El tipo de fijación proximal del dispositivo utilizado para la EVAR es uno de los factores que podrían contribuir a la lesión renal. Algunos dispositivos, con el objetivo de proporcionar un anclaje más estable en una porción relativamente sana de la aorta, incorporan algún tipo de *stent* metálico no recubierto o de ganchos que se fijan a la porción suprarrenal de la aorta, aunque con este tipo de fijación puedan causar lesiones a la arteria renal (153,154) o microembolizaciones e infartos renales (155). La mayoría de los trabajos que intentan evaluar la influencia de la fijación suprarrenal del dispositivo endoprotésico en el desarrollo de insuficiencia renal postoperatoria son retrospectivos o analizan retrospectivamente una base de datos mantenida de forma prospectiva. La mayoría de ellos concluyen que a corto plazo no hay diferencias en cuanto al deterioro de la función renal en relación al tipo de anclaje utilizado (142,156,157), aunque en algunos casos y en grupos de pacientes seleccionados sí se observa un deterioro de la función renal en pacientes con dispositivos de anclaje suprarrenal (144). En una revisión sistemática publicada en 2015, con meta análisis de los efectos aleatorios y medida de heterogeneidad, Miller y cols.

(158) comparan la incidencia de fracaso renal, de estenosis u oclusión de la arteria renal, de infarto renal y de necesidad de hemodiálisis en pacientes que no la recibían previamente, entre los pacientes sometidos a EVAR con fijación suprarrenal frente a fijación infra renal. Analizan un total de 4474 pacientes de 21 estudios comparativos, todos ellos no aleatorizados, y encuentran que no hay diferencias entre los grupos de fijación supra e infra renal respecto al riesgo de presentar una complicación renal en el postoperatorio de EVAR, especialmente en los trabajos que utilizan prótesis de nueva generación.

Cuando se analiza el impacto sobre la función renal a largo plazo de la fijación suprarrenal de los dispositivos endoprotésicos, los resultados son similares a los observados para el deterioro agudo de la función renal. En una revisión de los estudios publicados hasta 2004, que incluía 21 trabajos y 2202 pacientes, los autores encuentran que no hay diferencias en el seguimiento a medio plazo entre la fijación infra o suprarrenal con respecto a la función renal ni con la oclusión de la arteria renal (159). En un metaanálisis similar, que incluía publicaciones hasta el año 2006, y en el que sólo 4 trabajos, con 1065 pacientes en total, cumplieron los criterios de inclusión para el análisis, llegaron a la conclusión de que con los datos disponibles no se puede afirmar que la fijación suprarrenal de los dispositivos utilizados para la EVAR empeore la función renal de estos pacientes en el seguimiento a medio plazo (160).

Más recientemente, dos trabajos prospectivos no aleatorizados, con un número limitado de pacientes, han analizado la evolución de la función renal en el seguimiento de EVAR y han encontrado un mayor deterioro de la función renal en aquellos pacientes con dispositivos de fijación suprarrenal, pero sin que este deterioro fuera grave ni produjera en ningún caso progresión a insuficiencia renal terminal (161,162).

Como se expuso en el apartado de la técnica para la realización de una EVAR, este procedimiento requiere la introducción de guías y catéteres a través de la aorta que podrían provocar la fragmentación de alguna placa de ateroma y la producción de microembolizaciones a las arterias renales (145). Estas microembolizaciones potenciales podrían incluso incrementarse si se realiza una dilatación con balón del cuello proximal para mejorar la fijación de la endoprótesis o con los dispositivos de fijación suprarrenal (163). Boules y cols. (155) realizaron un estudio retrospectivo de 136 pacientes sometidos a EVAR para establecer la tasa de microembolias y analizaron las angioTC realizadas en el postoperatorio. Encontraron que el 5,9% de los pacientes tenían imágenes de microembolismo renal bilateral y que aquellos pacientes con un trombo intraaórtico moderado o grave en el cuello proximal, tenían mayor incidencia de microembolias. Sin embargo, la función renal no se vio afectada de forma diferente entre los pacientes con microembolias y los que no las tuvieron.

La presencia de trombo significativo intraarterial, en el cuello de fijación proximal, definido como aquel trombo que ocupa al menos un 25% de la circunferencia del cuello y tiene un espesor de al menos 2 mm, tampoco ha demostrado aumentar la incidencia de deterioro renal agudo en el postoperatorio inmediato de la EVAR, tanto para dispositivos con fijación suprarrenal como para aquellos con fijación infrarrenal (164).

La cobertura, accidental o programada, de una arteria renal polar o accesoria durante una EVAR también se ha sugerido como posible factor desencadenante de deterioro renal agudo en el postoperatorio. Sin embargo, los escasos trabajos que han estudiado esta posible relación, encuentran que, aunque la incidencia de infarto renal puede

ocurrir hasta en el 84% de los pacientes a los que se les ocluye una arteria renal polar, el deterioro de la función renal en el postoperatorio inmediato es excepcional (165–168).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La hipótesis que se establece es que la nefropatía inducida por contrastes radiológicos es una complicación frecuente tras la reparación endovascular de aneurismas de aorta abdominal.

El objetivo principal de este trabajo es determinar la incidencia de NIC en los pacientes sometidos de forma electiva a reparación endovascular de aneurismas aórticos y aorto-iliacos, a nivel infrarrenal.

Los objetivos secundarios son analizar los posibles factores de riesgo asociados al desarrollo de NIC y la influencia de la presencia de NIC en el postoperatorio de EVAR sobre la mortalidad temprana y a medio plazo de estos pacientes.

PACIENTES Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se diseñó un estudio de casos y controles anidado en una cohorte sobre una base de datos mantenida de forma prospectiva para determinar la incidencia de nefropatía inducida por contrastes (NIC) tras reparación endovascular de aneurismas de aorta abdominal infrarrenal y los factores de riesgo asociados a su desarrollo, así como la posible relación entre la aparición de la NIC y la supervivencia a medio plazo de estos pacientes.

Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes sometidos de forma consecutiva a reparación endovascular de aneurismas de aorta abdominal infrarrenal o aneurismas aortoiliacos, de forma electiva, en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Universitario “La Paz” de Madrid en el período comprendido entre enero de 2009 y julio de 2015.

Se consideraron criterios de exclusión del estudio:

- Pacientes intervenidos de forma urgente.
- Aquellos en los que se realizó un procedimiento exclusivamente iliaco.
- Las intervenciones en las que se colocaron endoprótesis fenestradas o ramificadas a arterias viscerales, incluidas las arterias renales.
- Pacientes en hemodiálisis de forma previa a la realización del procedimiento.
- Pacientes a los que se les hubiera administrado, por cualquier causa, algún medio de contraste radiológico por vía intraarterial en los 7 días anteriores al procedimiento.

Todos los pacientes recibieron protección renal de forma peroperatoria mediante administración intravenosa de N-acetilcisteína, 1200 mg/12h, e hidratación mediante una perfusión intravenosa de suero salino fisiológico de 1mL/Kg/h, desde las 12 horas previas al procedimiento y hasta al menos 24 horas después de la intervención.

En todos los pacientes se realizó una analítica sanguínea que incluía una bioquímica básica y un hemograma en el día previo a la EVAR y a las 24 y 48 horas de la intervención. En aquellos pacientes que presentaron elevación de los valores de creatina en los controles realizados a las 24 o a las 48 horas, se realizó una nueva analítica a las 72 o a las 96 horas posteriores al procedimiento. Se registraron en todos los casos los valores de creatinina sérica, medida en miligramos por decilitro y los valores de hematocrito, en valores porcentuales, en la analítica del preoperatorio y en el primer control realizado en el postoperatorio. Se calculó la diferencia entre el hematocrito preoperatorio y el postoperatorio para incluir el descenso de los niveles de hematocrito en el análisis de los posibles factores de riesgo para el desarrollo de NIC.

En todos los casos se calculó el filtrado glomerular (FG) preoperatorio para estimar la función renal basal. Para ello, se aplicó la fórmula obtenida del estudio "*Modification of Diet in Renal Disease*" (MDRD – 4) (169), incluyendo la modificación recomendada para los laboratorios en los que la determinación de creatinina se realiza mediante estandarización de la trazabilidad según el método de referencia de dilución isotópica-espectrometría de masas (IDMS) (170). La fórmula MDRD – 4 IDMS es la siguiente:

$$\text{FG estimado} = 175 \times (\text{creatinina sérica})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer})$$

El valor obtenido con esta fórmula debe multiplicarse por 1,21 en el caso de que el paciente sea de raza negra. Esta condición no se dio en ninguno de los casos de nuestra serie, ya que todos los pacientes fueron de raza blanca.

Para establecer la presencia de NIC en el postoperatorio inmediato (en las primeras 48 horas posteriores al procedimiento) de la EVAR, se utilizaron tres métodos de diagnóstico diferentes, con el objetivo de comparar los resultados entre las diferentes opciones utilizadas.

- Método 1 (NIC1). Se estableció el diagnóstico de NIC1 si existía una elevación postoperatoria de la cifra absoluta de creatinina basal igual o superior a 0,5 mg/dL.
- Método 2 (NIC2). Se estableció el diagnóstico de NIC2 si existía una elevación postoperatoria relativa de la cifra de creatinina igual o superior al 25% de la cifra de creatinina basal.
- Método 3 (AKIN). Se estableció el diagnóstico de NIC-AKIN cuando se cumplía cualquiera de los tres criterios de nefropatía aguda propuestos por el grupo *Acute Kidney Injury Network* (AKIN):
 - Incremento de la cifra absoluta de creatinina sérica, respecto a su valor basal, mayor o igual a 0,3 mg/dL.
 - Incremento relativo del valor de creatinina sérica igual o mayor del 50% respecto al valor basal.
 - Oliguria menor o igual de 0,5 ml/Kg de excreción horaria de orina mantenida durante al menos 6 horas.

Para analizar los posibles factores de riesgo asociados al desarrollo de NIC, además de los datos de la analítica explicados anteriormente, se

recogieron datos demográficos, variables relacionadas con el paciente, y variables relacionadas con el procedimiento.

Datos demográficos:

- Edad. Para el cálculo del posible riesgo relativo asociado al aumento de la edad, se estableció el punto de corte en 75 años, coincidiendo con el propuesto previamente por otros autores (82,134).
- Género.

Datos relacionados con el paciente:

- Hipertensión arterial (HTA). Referida por el paciente en la anamnesis preoperatoria o ingesta de al menos un fármaco antihipertensivo antes de la intervención.
- Diabetes mellitus (DM). Referida por el paciente en la anamnesis preoperatoria o ingesta de al menos un fármaco antidiabético o de insulina antes de la intervención.
- Cardiopatía isquémica. Confirmación en la anamnesis de algún episodio de ángor o infarto agudo de miocardio (IAM). También se considera paciente con cardiopatía isquémica a aquel que ha requerido a lo largo de su vida revascularización coronaria.
- Insuficiencia cardíaca. Referida por el paciente en la anamnesis preoperatoria o constatada en la historia previa hospitalaria del paciente.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Referida por el paciente en la anamnesis preoperatoria o el uso de fármacos para el tratamiento de la EPOC.
- Tabaquismo, activo o no. Recogido en la anamnesis del paciente.
- Dislipemia. Referida por el paciente en la anamnesis o ingesta de fármacos hipolipemiantes diferentes de las estatinas. En caso de que el paciente siguiera tratamiento crónico con estatinas, sin referir antecedentes de dislipemia, se consideró que la indicación

de dicho tratamiento se basaba en la profilaxis secundaria de eventos cardiovasculares y no en la alteración del metabolismo de los lípidos del paciente.

- Insuficiencia renal crónica (IRC). Referida por el paciente en la anamnesis. A todos los pacientes se les realizó una valoración preoperatoria de la creatinina en plasma, pero esta determinación, en caso de ser patológica, no supone la condición de antecedente personal de insuficiencia renal en nuestro estudio, ya que ese dato es analizado de forma independiente.
- Presencia de trombo intraaórtico en proximidad del origen de las arterias renales. Este dato fue obtenido de la TC preoperatoria. Se consideró que la presencia de trombo es significativa cuando éste se visualiza en el mismo corte axial que el origen de alguna de las arterias renales, tiene un grosor igual o mayor de 2 mm, ocupa, al menos un 25% de la circunferencia aórtica y permanece visible en al menos 3 cortes axiales consecutivos.
- Valores séricos de creatinina preoperatoria. Se establecen como elevación patológica de creatinina sérica los valores superiores a 1,3 mg/dL.
- Hematocrito preoperatorio. Se establecen como diagnósticos de anemia preoperatoria los valores de hematocrito iguales o inferiores al 39% en varones y al 36% en mujeres en la analítica previa al procedimiento.

Datos relacionados con el procedimiento:

- Tipo de técnica anestésica. Se distinguió entre anestesia general y anestesia loco-regional. Dentro de anestesia loco-regional se incluyó la anestesia raquídea, los bloqueos nerviosos y la anestesia local.

- Tipo de dispositivo endoprotésico utilizado. Se distinguió entre dispositivos aorto-mono-iliacos y dispositivos bifurcados. El empleo de otras disposiciones como endoprótesis aórtica exclusivamente o de *cuffs* aórticos fue excepcional, por lo que no se estableció una categoría distinta para su análisis.
- Lugar de anclaje del dispositivo endoprotésico, distinguiendo entre anclaje supra e infrarrenal.
- Volumen del medio de contraste administrado, medido en mililitros. El medio de contraste utilizado fue en todos los casos Iomeron® 300, que contiene Iomeprol, un contraste no iónico, monomérico, de baja osmolaridad y con tres átomos de yodo en su estructura. Se estableció un punto de corte en 200 mL para distinguir a los pacientes que recibieron una dosis elevada de contraste (igual o superior a 200 mL) y los que no. El punto de corte se estableció siguiendo la cifra propuesta por Guneyli y cols (171).
- Tiempo de escopia radiológica total del procedimiento. Dato extraído directamente de la información proporcionada por el arco radiológico empleado en el procedimiento, al final de la intervención. Aunque es una extrapolación arbitraria, el tiempo empleado puede orientarnos sobre la dificultad del procedimiento y sobre la mayor necesidad de manipulación endovascular con guías y catéteres durante el procedimiento.
- Todos los procedimientos se realizaron mediante acceso quirúrgico abierto de las arterias femorales, por lo que la vía de abordaje quirúrgico no se tiene en cuenta para el análisis de los datos.

El dato fundamental analizado en los resultados tempranos es la presencia o no de NIC, diagnosticada por los tres métodos propuestos

previamente. También se recogió el día del postoperatorio en el que se registra el valor más alto de creatinina para intentar establecer si existe una tendencia a presentar el pico de elevación de creatinina sérica en algún momento del postoperatorio. Además, se recogió la necesidad o no de hemodiálisis en el postoperatorio inmediato y la mortalidad temprana.

En el seguimiento a medio plazo se analizó la supervivencia de la serie completa y la de los pacientes que presentaron NIC y los que no, en grupos separados para detectar la posible influencia del desarrollo de nefropatía sobre la supervivencia en el seguimiento.

2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se ha realizado en colaboración con la Sección de Bioestadística del Instituto de Investigación del Hospital Universitario “La Paz” (IdiPAZ).

La descripción de los datos cualitativos se realizó en forma de frecuencias absolutas (n) y porcentajes (%) y los datos cuantitativos mediante media, desviación típica, mediana, mínimo y máximo.

Con carácter general, la comparación de datos cuantitativos (medidas) entre dos grupos, se ha realizado mediante la prueba *t-Student* para datos independientes, y para los datos cualitativos (factores de riesgo) se ha usado el test exacto de Fisher (para tablas 2x2) o el test de la X^2 (para tablas de mayor orden).

Se ha estimado la incidencia de nefropatía inducida por contraste con cada uno de los criterios, mediante intervalos de confianza del 95% para una distribución binomial.

La asociación entre cada criterio de nefropatía inducida por contraste y los diferentes factores o medidas se ha estudiado mediante modelos de regresión logística binaria univariantes (no ajustados) y multivariantes (ajustados) para detectar aquellos factores con efecto independiente.

La asociación entre cada criterio de nefropatía inducida por contraste y la mortalidad temprana se ha estudiado usando el test exacto de Fisher. Debido al bajo número de muertes tempranas, la incidencia para cada criterio y su asociación con mortalidad temprana, se ha estimado mediante un modelo de regresión de *Poisson* en el contexto de los modelos lineales generalizados

Se ha estimado la supervivencia de los pacientes con y sin nefropatía inducida por contraste, mediante el método de Kaplan-Meier, en el contexto del análisis de supervivencia. Se ha usado la prueba '*log-Rank Test*' para comparar dichas curvas de supervivencia.

El efecto de cada criterio de nefropatía inducida por contraste sobre la supervivencia se ha estimado mediante modelos de regresión de riesgos proporcionales (Regresión de Cox), univariantes (no ajustados) para estimar el efecto 'crudo' y multivariantes para estimar el efecto ajustado por otros factores asociados a la mortalidad.

Todos las pruebas estadísticas se han considerado bilaterales y como valores significativos, aquellos $p < 0.05$

Los datos se han analizado aplicando el programa estadístico SAS 9.3 (SAS Institute, Cary, NC USA).

RESULTADOS

En el periodo de estudio, comprendido entre el 9 de enero de 2009 y el 21 de julio de 2015, se realizaron, de forma consecutiva, 380 reparaciones endovasculares de aneurismas de aorta abdominal o aortoiliacos. Tras excluir aquellos casos que no cumplían los criterios para ser incluidos en el estudio, se obtuvo un total de 323 pacientes sometidos a EVAR para el análisis de los resultados.

La distribución y los valores obtenidos en cada uno de los factores estudiados en nuestra serie completa se reflejan en la tabla 2 para las variables cuantitativas y en la tabla 3 para las cualitativas. Entre las características de la población de estudio destacan:

	MEDIA	D.E.	MEDIANA	MINIMO	MAXIMO
Edad	73,23	7,64	74	52	89
Volumen contraste (mL)	153,21	59,2	150	50	400
Líquidos (mL)	1080,81	290,6	1.000	500	2.000
Tiempo de escopia (mm:ss)	15:15	11:06	11:35	2:20	120:00
Hematocrito basal (%)	43,39	5,3	43,8	26,2	55,4
Creatinina basal (mg/dL)	1,2	0,48	1,1	0,53	5,84
Filtrado glomerular	66,86	22,7	64,8	9,7	154,6
Diferencia hematocrito (%)	6,65	6,5	5,55	0	18,3

Tabla 2: Datos descriptivos de las variables cuantitativas de la serie completa de pacientes sometidos a EVAR e incluidos en el análisis.

1º) El elevado porcentaje de varones (97,2%, ratio hombres/mujeres: 32,3/1) y el elevado número de dispositivos con anclaje suprarrenal (89,8%) utilizados en nuestra serie.

2º) Aunque sólo el 10,8% de los pacientes tenían el diagnóstico preoperatorio de enfermedad renal, en más del doble (28,5%) se obtuvo un valor de creatinina sérica preoperatoria superior a la normal.

	MEDIA
Varón	97,2%
Mayor de 75 años	43,3%
Anclaje suprarrenal	89,8%
EVAR bifurcada	78,9%
Anestesia regional	81,8%
Volumen contraste alto	35,0%
HTA	75,2%
DM	21,4%
Cardiopatía isquémica	29,4%
ICC	10,5%
EPOC	24,5%
Dislipemia	58,2%
IRC	10,8%
Tabaco	59,1%
Trombo renales	20,0%
Anemia	18,9%
Creatinina basal alta	28,5%

Tabla 3: Datos descriptivos de las variables cualitativas de la serie completa de pacientes sometidos a EVAR e incluidos en el análisis.

A continuación se analizan los resultados obtenidos en relación con el desarrollo de NIC, motivo de nuestro estudio. En primer lugar se analizarán los resultados tempranos, distinguiendo entre los diferentes

criterios diagnósticos de NIC y, posteriormente, se analizará la supervivencia durante el seguimiento a medio plazo de estos pacientes.

	GLOBAL	PORCENTAJE	IC (95%)
NIC1	35/323	10,8	7,8 - 15
NIC2	75/323	23,2	19 - 28,5
AKIN	71/323	22	17,7 - 27,1

Tabla 4: Prevalencia de NIC para cada uno de los métodos diagnósticos utilizados.

1. RESULTADOS TEMPRANOS

En nuestra serie, el 10,8% de los pacientes desarrollaron NIC cuando se aplica el criterio diagnóstico NIC1. Sin embargo, cuando los criterios diagnósticos aplicados son el NIC2 o el AKIN, esta cifra se eleva considerablemente, situándose en valores alrededor del 23%. Al analizar en qué día del postoperatorio, entre los pacientes que desarrollaron NIC con cualquiera de los tres criterios, se obtuvo la cifra más elevada de creatinina sérica; la moda fue el segundo día postoperatorio (37/84 pacientes; 44%). No obstante, en el 85,5% de estos pacientes ya existía elevación de creatinina respecto al valor basal en el primer día postoperatorio. Un tercio de los pacientes con NIC tuvieron la mayor elevación de las cifras de creatinina más tarde del segundo día postoperatorio y sólo un 16,6% en el cuarto día o posterior. En todos los casos en los que el pico máximo de elevación de creatinina se produjo en el tercer día postoperatorio o en días

posteriores, ya existían valores elevados de creatinina en los dos primeros días del postoperatorio.

Sólo en dos pacientes (0,62% del total de pacientes) fue necesario realizar hemodiálisis en el postoperatorio inmediato.

La mortalidad temprana de la serie completa fue del 2%. Sin considerar a la NIC, que analizaremos por separado más adelante, estudiamos los factores relacionados con la mortalidad temprana en los pacientes sometidos a EVAR de nuestra serie. Entre las variables cuantitativas, encontramos que la edad ($p=0,024$), el valor de creatinina sérica basal ($p=0,02$) y el filtrado glomerular preoperatorio ($p=0,029$) se relacionaron de forma estadísticamente significativa con el aumento de la mortalidad precoz. Cabe destacar que ni el valor de hematocrito preoperatorio ni el descenso en la cifra del hematocrito postoperatorio tuvieron una relación estadísticamente significativa con la tasa de mortalidad temprana.

Si se analizan las variables cualitativas, se observa que existe un aumento de la mortalidad estadísticamente significativo solamente en dos casos: pacientes con el diagnóstico previo de cardiopatía isquémica ($p=0,009$), con un Riesgo Relativo (RR) de 12,6 (IC95%: 1,45 – 109,45); y pacientes con insuficiencia renal crónica conocida ($p=0,019$), con un RR de 8,9 (IC95%: 1,72 – 45,98). La presencia de un valor superior a la normalidad de creatinina sérica en el preoperatorio no alcanza significación estadística en relación con la mortalidad temprana, pero se aproxima mucho a ella, con una $p=0,057$ y un RR de 5,2 (IC95%: 0,94 – 28,9).

Para comparar los resultados tempranos obtenidos en función de la presencia o no de NIC y para valorar los factores relacionados con su

aparición, se analizan por separado los tres criterios diagnósticos de nefropatía inducida por contrastes propuestos para nuestro trabajo.

1.1. Resultados tempranos para el criterio diagnóstico NIC 1

De los 323 pacientes incluidos en el estudio, 35 (10,8%) desarrollaron NIC cuando el criterio diagnóstico aplicado fue el NIC1.

En el análisis univariante de los posibles factores asociados a la presencia de NIC tras EVAR, se encontró, entre las variables cuantitativas, que en el grupo de pacientes que presentaron nefropatía, la edad es mayor (76,23 años frente a 72,86; $p=0,014$), tienen una peor función renal preoperatoria reflejada en que las cifras de creatinina basal son mayores (1,55 frente a 1,16; $p=0,000$) y en que el filtrado glomerular es menor (48,58 frente a 68,8; $p=0,000$), y tienen unas cifras de hematocrito preoperatorio menores (48,58 frente a 68,8; $p=0,000$). Además, el volumen de contraste utilizado durante el procedimiento fue mayor en aquellos pacientes que desarrollaron nefropatía NIC1 (177,78 frente a 150,11; $p=0,022$).

	NIC 1		NO NIC		
	MEDIA	D.E.	MEDIA	D.E.	P
Edad	76,23	7,37	72,86	7,6	0,014
Volumen contraste	177,78	49,1	150,11	59,7	0,022
Líquidos	1.108,30	283,6	1.078,75	292,8	0,89
Tiempo de escopia	17:37	11:07	15:20	12:07	0,27
Hematocrito basal	39,43%	6,01	43,88%	5	0,000
Creatinina basal	1,55	0,46	1,16	0,48	0,000
Filtrado glomerular	48,58	17,9	68,8	22,2	0,000
Diferencia de hematocrito	6,2	3,7	6,3	5,5	0,89

Tabla 5: Variables cuantitativas. Comparación de las medias entre los pacientes con NIC (según el criterio diagnóstico NIC1) y los pacientes sin NIC.

El resto de variables cuantitativas analizadas no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con o sin nefropatía inducida por contraste (tabla 5).

En cuanto a las variables dicotómicas analizadas (tabla 6), la utilización de un volumen de contraste igual o superior a 200 mL, la presencia de insuficiencia renal previa, de anemia preoperatoria o de un valor de creatinina basal elevado respecto al valor normal del laboratorio, presentan asociación, con una fuerte significación estadística, con el desarrollo de nefropatía aplicando el criterio diagnóstico NIC1. También presentan significación estadística, aunque menos potente ($p=0,04$), la asociación entre la presencia de HTA y la edad mayor de 75 años y un aumento del riesgo de desarrollar NIC y la presencia de dislipemia previa como posible factor protector para desarrollar la nefropatía. El resto de variables analizadas no muestran, en el estudio univariante, asociación con la presencia de NIC con el criterio diagnóstico NIC1.

Se realizó una regresión logística para el análisis multivariante de los factores que mostraron relación estadísticamente significativa en el análisis univariante. Además, aunque no obtuvo significación estadística en el estudio univariante, incluimos en el análisis la diferencia entre el hematocrito preoperatorio y el postoperatorio para considerar la posible influencia de la pérdida sanguínea durante la intervención en la relación entre la anemia preoperatoria y el desarrollo de NIC1. Tras el análisis multivariante, permanecen como factores independientes asociados al desarrollo de NIC1 la presencia de una creatinina basal elevada ($p=0,000$), con un Riesgo Relativo de 7,52 (IC95%: 2,66 – 21,25), y la presencia de anemia preoperatoria ($p=0,004$), con un Riesgo Relativo de 4,42 (IC95%:

		NIC1 (%)	NO NIC (%)	P
GENERO	HOMBRE	11,0	89,0	0,65
	MUJER	11,1	88,9	
EDAD MAYOR DE 75 AÑOS	SI	60,0	41,3	0,046
	NO	40,0	58,7	
ANCLAJE SUPRARRENAL	SI	11,2	88,8	0,49
	NO	9,1	90,9	
DISPOSITIVO	BIFURCADO	11,3	88,7	0,99
	AMI	11,1	88,9	
ANESTESIA	REGIONAL	10,5	89,5	0,2
	GENERAL	15,7	84,3	
VOLUMEN CONTRASTE ALTO	SI	18,8	81,2	0,006
	NO	7,1	92,9	
HTA	SI	12,9	87,1	0,04
	NO	5,2	94,8	
DM	SI	8,8	91,2	0,34
	NO	11,6	88,4	
CARDIOPATÍA ISQUEMICA	SI	14,0	86,0	0,18
	NO	9,8	90,2	
ICC	SI	8,8	91,2	0,47
	NO	11,3	88,7	
EPOC	SI	8,9	91,1	0,32
	NO	11,7	88,3	
DISLIPEMIA	SI	8,2	91,8	0,04
	NO	14,9	85,1	
IRC	SI	31,4	68,6	0,000
	NO	8,5	91,5	
TABACO	SI	11,7	88,3	0,49
	NO	9,9	90,1	
TROMBO EN RENALES	SI	15,9	84,1	0,1
	NO	9,3	90,7	
ANEMIA	SI	30,6	69,4	0,000
	NO	6,2	93,8	
CREATININA BASAL ALTA	SI	26,1	73,9	0,000
	NO	4,9	95,1	

Tabla 6: Variables cualitativas. Comparación de las medias entre los pacientes con NIC (según el criterio diagnóstico NIC1) y los pacientes sin NIC.

1,63 – 12,02). El volumen de contraste también se mantiene como factor independiente ($p=0,008$) con un aumento del riesgo de 1,01 por cada incremento de un mililitro en la cantidad de contraste utilizada (IC95%: 1,003 – 1.018).

Al analizar la mortalidad temprana tras EVAR de los pacientes que presentaron NIC1 en comparación con los que no lo han hecho, se observa que la diferencia entre los dos grupos es muy importante. Entre los pacientes que desarrollan NIC1, la mortalidad temprana fue del 11,4%, mientras que entre los que no desarrollaron la nefropatía es del 0,7%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,002$). Así, el aumento del riesgo relativo de exitus temprana entre los pacientes que desarrollan NIC1 es de 18,13 (IC95%: 3,2 – 103,02).

Al aplicar el modelo de regresión de Poisson para detectar la posible influencia de otros factores asociados a la mortalidad temprana, se observó que el aumento de mortalidad entre los pacientes que han presentado NIC1 sigue siendo estadísticamente significativo como factor independiente ($p=0,001$), con un RR de 16,17 (IC95%: 2,96 – 88,29).

1.2. Resultados tempranos para el criterio diagnóstico NIC 2

Setenta y cinco pacientes (23,2%; IC 95%: 19 – 28,5) desarrollaron nefropatía siguiendo el criterio diagnóstico NIC2; tasa de nefropatía muy superior a la obtenida con el criterio NIC1, siendo más del doble.

En el análisis univariante de las variables cuantitativas (tabla 7), se encontró asociación estadísticamente significativa entre el desarrollo de NIC2 y la edad (75,4 frente a 72,6 años; $p=0,005$), el volumen de contraste utilizado durante la intervención (175,5 frente a 146 cc; $p=0,001$), y el valor del hematocrito preoperatorio, que fue menor en los pacientes que desarrollan NIC (41,5% frente a 43,9%; $p=0,000$). El tiempo de escopia radiológica empleado durante el procedimiento fue mayor en los pacientes que desarrollan NIC2 (17:53 frente a 14:38 min.) pero la diferencia, aunque cercana a la significación estadística, no la obtuvo ($p=0,06$).

	NIC 2		NO NIC		
	MEDIA	D.E.	MEDIA	D.E.	P
Edad	75,4	6,7	72,6	7,8	0,005
Volumen contraste	175,5	58,2	146	57,8	0,001
Líquidos	1.132,00	281,2	1.072,00	291,7	0,89
Tiempo de escopia	17:53	12:11	14:38	11:32	0,06
Hematocrito basal	41,50%	5,6	43,90%	5,06	0,000
Creatinina basal	1,23	0,48	1,19	0,49	0,580
Filtrado glomerular	67,45	28,1	66,5	20,9	0,760
Diferencia de hematocrito	7,1	5,5	6,1	5,2	0,15

Tabla 7: Variables cuantitativas. Comparación de las medias entre los pacientes con NIC (según el criterio diagnóstico NIC2) y los pacientes sin NIC.

Respecto a las variables cualitativas, como ocurría con el criterio diagnóstico NIC1, el desarrollo de nefropatía aplicando el criterio diagnóstico NIC2 se asocia de forma estadísticamente significativa a una edad mayor de 75 años ($p=0,03$), la utilización de un volumen de contraste superior a 200 mL durante el procedimiento ($p=0,001$),

la presencia de anemia preoperatoria ($p=0,000$), de diagnóstico previo de insuficiencia renal crónica ($p=0,04$) y de un valor creatina basal elevado ($p=0,04$). El resto de parámetros no mostraron relación estadísticamente significativa con el desarrollo de NIC2 en el estudio univariante (tabla 8).

Se realizó el análisis multivariante, mediante regresión logística, de la posible asociación entre el desarrollo de NIC2 y las variables estudiadas. En el modelo de regresión logística, además de incluir las variables que obtuvieron significación estadística en el análisis univariante, se incluyeron el tiempo de escopia empleado en el procedimiento por tener un valor de p cercano a la significación, y la diferencia de hematocrito entre el preoperatorio y el postoperatorio, como se hizo con el criterio diagnóstico NIC1, por si la relación detectada entre la anemia y el desarrollo de NIC2 pudiera estar influida por la pérdida sanguínea intraoperatoria. Tras realizar el análisis, sólo dos variables se mantienen como factores independientes asociados al desarrollo de NIC2: uno de ellos es el volumen de contraste utilizado ($p=0,002$), que supone un aumento del riesgo relativo de tan sólo 1,008 por cada incremento de un mililitro en el volumen de contraste utilizado (IC95%: 1,003 – 1,013), y el otro factor independiente es la presencia de anemia preoperatoria, que multiplica por 2,5 el riesgo de padecer NIC2 (IC95%: 1,247 – 5,139).

La mortalidad temprana entre los pacientes que desarrollan NIC2 es mayor que la de los que no la desarrollan (6,7% frente 0,4%) y esta diferencia es estadísticamente significativa ($p=0,003$). Así, el riesgo de muerte temprana entre los pacientes con NIC2 se multiplica por 17,36 (IC95%: 1,99 – 151.02) respecto a los que no desarrollan

		NIC2 (%)	NO NIC (%)	P
GENERO	HOMBRE	23,5	76,5	0,64
	MUJER	22,2	77,8	
EDAD MAYOR DE 75 AÑOS	SI	54,7	40,2	0,02
	NO	45,3	59,8	
ANCLAJE SUPRARRENAL	SI	23,8	76,2	0,46
	NO	21,2	78,8	
DISPOSITIVO	BIFURCADO	23,2	76,8	0,89
	AMI	27,0	73,0	
ANESTESIA	REGIONAL	23,0	77,0	0,21
	GENERAL	29,4	70,6	
VOLUMEN CONTRASTE ALTO	SI	36,5	63,5	0,001
	NO	17,2	82,8	
HTA	SI	23,6	76,4	0,55
	NO	23,4	76,6	
DM	SI	22,1	77,9	0,44
	NO	23,9	76,1	
CARDIOPATÍA ISQUEMICA	SI	26,9	73,1	0,22
	NO	22,1	77,9	
ICC	SI	23,5	76,5	0,57
	NO	23,5	76,5	
EPOC	SI	21,5	78,5	0,37
	NO	24,2	75,8	
DISLIPEMIA	SI	23,2	76,8	0,49
	NO	23,9	76,1	
IRC	SI	37,1	62,9	0,04
	NO	21,8	78,2	
TABACO	SI	24,4	75,6	0,3
	NO	22,1	77,9	
TROMBO EN RENALES	SI	27,0	73,0	0,25
	NO	22,1	77,9	
ANEMIA	SI	43,5	56,5	0,000
	NO	18,7	81,3	
CREATININA BASAL ALTA	SI	30,4	69,6	0,04
	NO	20,7	79,3	

Tabla 8: Variables cualitativas. Comparación de las medias entre los pacientes con NIC (según el criterio diagnóstico NIC2) y los pacientes sin NIC.

nefropatía. Tras aplicar el modelo de regresión de Poisson, esta relación entre NIC2 y mortalidad precoz se mantiene con significación estadística ($p=0,01$) y con un riesgo relativo de 16,27 (IC95%: 1,9 – 139,23).

1.3. Resultados tempranos para el criterio diagnóstico AKIN

Al aplicar el criterio diagnóstico AKIN para la nefropatía inducida por contraste, se encontró que 71 de los 323 pacientes (22%) la desarrollaron; cifra muy similar a la obtenida con el criterio diagnóstico NIC2 y muy superior a la del criterio NIC1.

	AKIN		NO NIC		
	MEDIA	D.E.	MEDIA	D.E.	P
Edad	75,35	6,7	72,67	7,8	0,009
Volumen contraste	177,5	53,4	146,67	58,9	0,001
Líquidos	1.070,00	229,7	1.084,00	301,4	0,86
Tiempo de escopia	18:03	13:00	14:55	11:34	0,073
Hematocrito basal	41,85%	5,73	43,84%	5,07	0,005
Creatinina basal	1,35	0,49	1,16	0,48	0,004
Filtrado glomerular	60,72	27,65	68,52	20,93	0,011
Diferencia de hematocrito	7,4	5,76	6,1	5,69	0,97

Tabla 9: Variables cuantitativas. Comparación de las medias entre los pacientes con NIC (según el criterio diagnóstico AKIN) y los pacientes sin NIC.

En el análisis univariante de las variables cuantitativas analizadas (tabla 9), se obtuvo que 5 de ellas se asocian con significación estadística al desarrollo de NIC con el criterio AKIN. La edad (75,35 frente 72,67 años; $p=0,009$), el volumen de contraste utilizado

(177,5 frente 146,67 cc; $p=0,001$), una cifra menor en el hematocrito basal (41,85 frente 43,84%; $p=0,005$), y una peor función renal preoperatoria reflejada tanto en unas cifras más elevadas de creatinina basal (1,35 frente 1,16 mg/dL; $p=0,004$) como en los valores más bajos de filtrado glomerular (60,72 frente 68,52 mL/min/1,73m²; $p=0,01$) entre los pacientes que desarrollan nefropatía. El tiempo de escopia radiológica empleado durante el procedimiento fue mayor para los pacientes que desarrollaron NIC con el criterio AKIN, pero esa diferencia, aunque se aproximó, no fue estadísticamente significativa ($p=0,07$).

Respecto a las variables dicotómicas (tabla 10), se encontró mayor incidencia de NIC con el criterio AKIN, con diferencias estadísticamente significativas, en aquellos pacientes en los que se utilizó un volumen de contraste superior a 200 cc ($p=0,02$), en los que tenían el diagnóstico previo de insuficiencia renal crónica ($p=0,003$), y los que presentaron anemia en la analítica preoperatoria ($p=0,000$) o cifras elevadas de creatinina ($p=0,000$). La presencia de trombo a nivel de las arterias renales en el TC preoperatorio también se asoció a un aumento de casos de NIC, con un valor de p cercano a la significación estadística ($p=0,053$).

En el análisis multivariante mediante regresión logística, se incluyeron todas las variables que obtuvieron significación estadística o estuvieron cerca de obtenerla en el análisis univariante. Además, como se hizo para los criterios diagnósticos NIC1 y NIC2, incluimos también la diferencia entre el hematocrito pre y postoperatorio. Cinco variables se mantuvieron como factores independientes asociados al desarrollo de NIC con el criterio AKIN: el volumen de contraste utilizado ($p=0,001$), con un aumento del

Riesgo Relativo de 1,01 (IC 95%: 1,004 – 1,016) por cada incremento de un mililitro de contraste utilizado; la presencia de trombo a nivel de arterias renales ($p=0,001$), con un Riesgo Relativo de 4,34 (IC 95%: 1,83 – 10,31); un valor preoperatorio de creatinina superior a la normalidad ($p=0,000$) con un aumento del Riesgo Relativo de 16,3 (IC 95%: 4,7 – 56,43); el descenso en el filtrado glomerular ($p=0,001$), que se acompaña de un Riesgo Relativo de 1,042 (IC 95%: 1,02 – 1,07) por cada unidad de descenso; y la presencia de anemia preoperatoria ($p=0,006$), con un Riesgo Relativo de 6,2 (IC95%: 1,71 – 22,53).

La mortalidad temprana entre los pacientes con NIC diagnosticada con el criterio AKIN fue del 7%, frente al 0,4% de aquellos pacientes que no desarrollaron nefropatía ($p=0,002$). Como se hizo anteriormente con los criterios NIC1 y NIC2, se realizó un modelo de regresión de Poisson para determinar si el resultado está influido por otros factores. Tras aplicar el modelo, se mantuvo el aumento estadísticamente significativo de la mortalidad en el grupo de pacientes que presentaron NIC con criterio AKIN como factor independiente ($p=0,009$), con un Riesgo Relativo de 18,79 (IC 95%: 2,16 – 163,59).

		AKIN (%)	NO NIC (%)	P
GENERO	HOMBRE	22,2	77,8	0,63
	MUJER	22,2	77,8	
EDAD MAYOR DE 75 AÑOS	SI	52,1	41,4	0,07
	NO	47,9	58,6	
ANCLAJE SUPRARRENAL	SI	22,6	77,4	0,37
	NO	18,2	81,8	
DISPOSITIVO	BIFURCADO	22,3	77,7	0,93
	AMI	22,0	78,0	
ANESTESIA	REGIONAL	21,2	78,8	0,14
	GENERAL	29,4	70,6	
VOLUMEN CONTRASTE ALTO	SI	36,5	63,5	0,02
	NO	17,2	82,8	
HTA	SI	22,3	77,7	0,53
	NO	21,8	78,2	
DM	SI	19,1	80,9	0,31
	NO	23,0	77,0	
CARDIOPATÍA ISQUEMICA	SI	26,6	73,4	0,14
	NO	20,4	79,6	
ICC	SI	29,4	70,6	0,19
	NO	21,3	78,7	
EPOC	SI	20,3	79,7	0,38
	NO	22,8	77,2	
DISLIPEMIA	SI	22,7	77,3	0,45
	NO	21,5	78,5	
IRC	SI	42,9	57,1	0,003
	NO	19,6	80,4	
TABACO	SI	22,3	77,7	0,97
	NO	22,0	78,0	
TROMBO EN RENALES	SI	30,2	69,8	0,053
	NO	19,6	80,4	
ANEMIA	SI	40,3	59,7	0,000
	NO	17,8	82,2	
CREATININA BASAL ALTA	SI	39,1	77,8	0,000
	NO	15,4	84,6	

Tabla 10: Variables cualitativas. Comparación de las medias entre los pacientes con NIC (según el criterio diagnóstico AKIN) y los pacientes sin NIC.

2. SUPERVIVENCIA A MEDIO PLAZO.

La supervivencia de la serie completa a los 73 meses fue del 79,2% (Figura 8), siendo el seguimiento medio 30,5 meses (Desviación Típica 20,4 meses)..

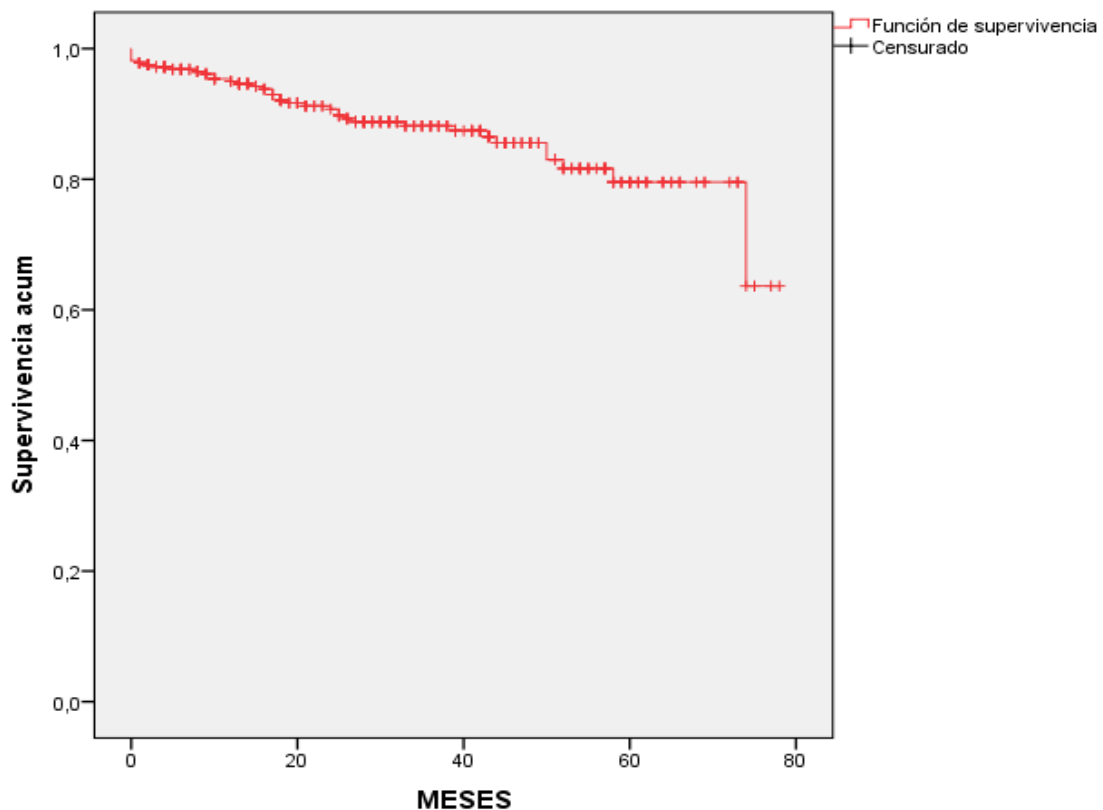


Figura 8: : Análisis actuarial de la supervivencia de la serie completa.

Se compararon los resultados de supervivencia a medio plazo de aquellos pacientes que desarrollaron NIC frente a los que no lo hicieron, analizando por separado cada uno de los tres métodos diagnósticos empleados.

Los pacientes que desarrollaron NIC1 tuvieron una tasa de supervivencia durante el seguimiento significativamente peor que los que no desarrollaron nefropatía con este criterio en el estudio univariante (Figura 9). La supervivencia a los 73 meses fue del 64,7% para los pacientes que presentaron NIC1 en el postoperatorio frente al 80,5% de los que no presentaron NIC1 ($p=0,000$).

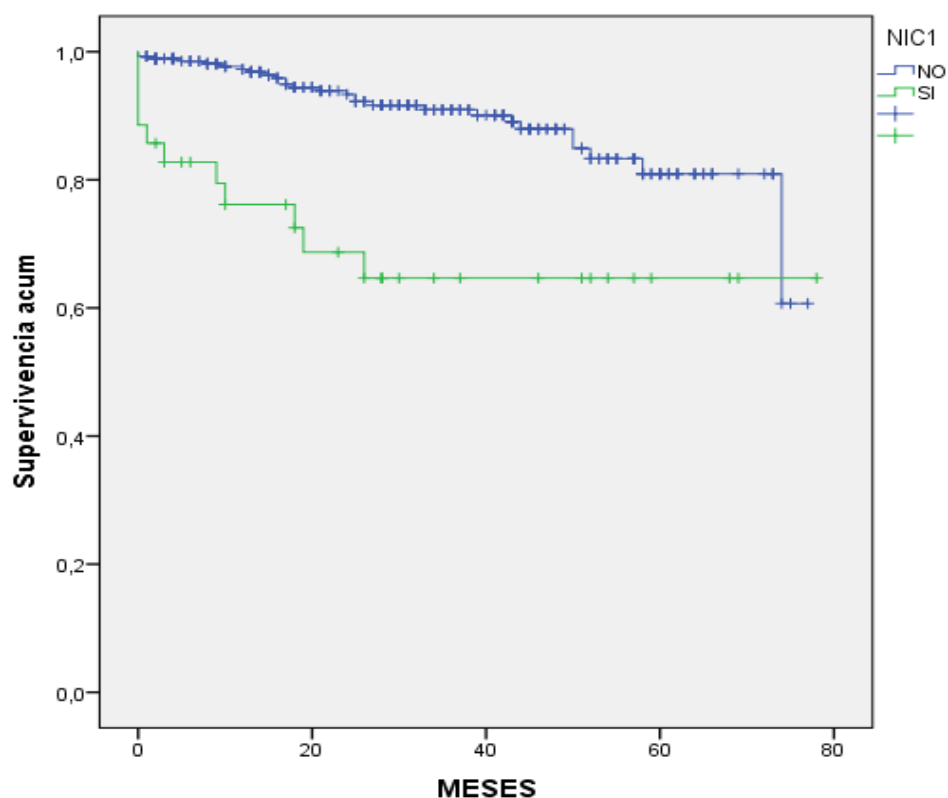


Figura 9: Comparación de la supervivencia entre los pacientes que desarrollaron NIC1 y aquellos sin NIC.

Para evitar el sesgo causado por otros factores posiblemente relacionados con la mortalidad en el seguimiento de estos pacientes, en especial la enfermedad renal previa, o aquellos que tuvieron

relación con el desarrollo de la NIC1 en el postoperatorio, se realizó un análisis multivariante. Tras este análisis, se mantienen como factores independientes asociados con la mortalidad durante el seguimiento, el desarrollo de NIC1 durante el postoperatorio de EVAR ($P=0,000$), la edad ($p=0,001$) y el antecedente de EPOC ($p=0,037$). Además, la DM obtiene valores muy cercanos a la significación estadística ($p=0,052$). Respecto al riesgo relativo de mortalidad asociado a cada uno de estos factores, la NIC1 multiplica el riesgo por 3,96 (IC 95%: 1,92 – 8,16); la edad, por cada año de más en el momento de realizar el EVAR, aumenta el riesgo por 1,09 (IC 95%: 1,04 – 1,15); el antecedente de EPOC multiplica por 2,1 (IC 95%: 1,05 – 4,2); y la DM por 2 (IC 95%: 0,99 – 4,04).

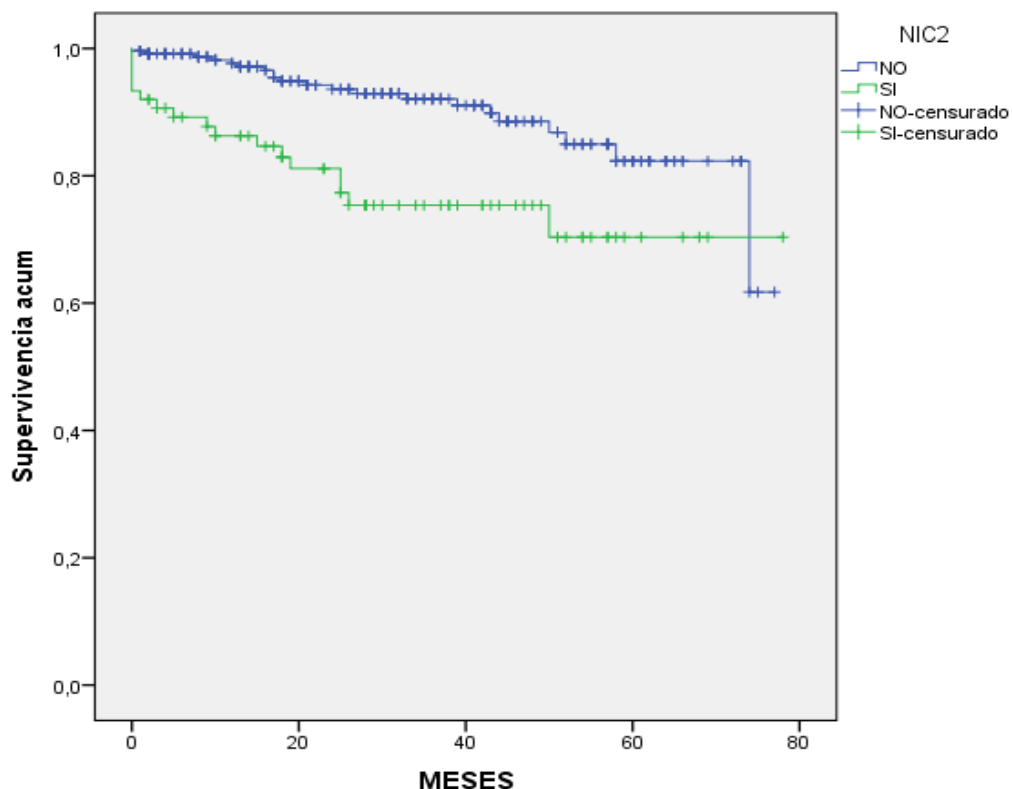


Figura 10: : Comparación de la supervivencia entre los pacientes que desarrollaron NIC2 y aquellos sin NIC.

La supervivencia a medio plazo de los pacientes con NIC2 fue significativamente menor que la de aquellos que no presentaron nefropatía (70,3% frente 81,8% a los 73 meses; $p=0,001$) (Figura 10).

En el análisis multivariante, sólo la edad ($p=0,002$) y el desarrollo de NIC2 ($p=0,009$) se mantuvieron como factores asociados de forma independiente con la mortalidad en el seguimiento. EL desarrollo de NIC2 multiplica el riesgo de mortalidad en el seguimiento por 2,44 (IC 95%: 1,25 – 4,74), mientras que por cada incremento de un año, el riesgo de muerte durante el seguimiento se multiplica por 1,09 (IC 95%: 1,03 – 1,51).

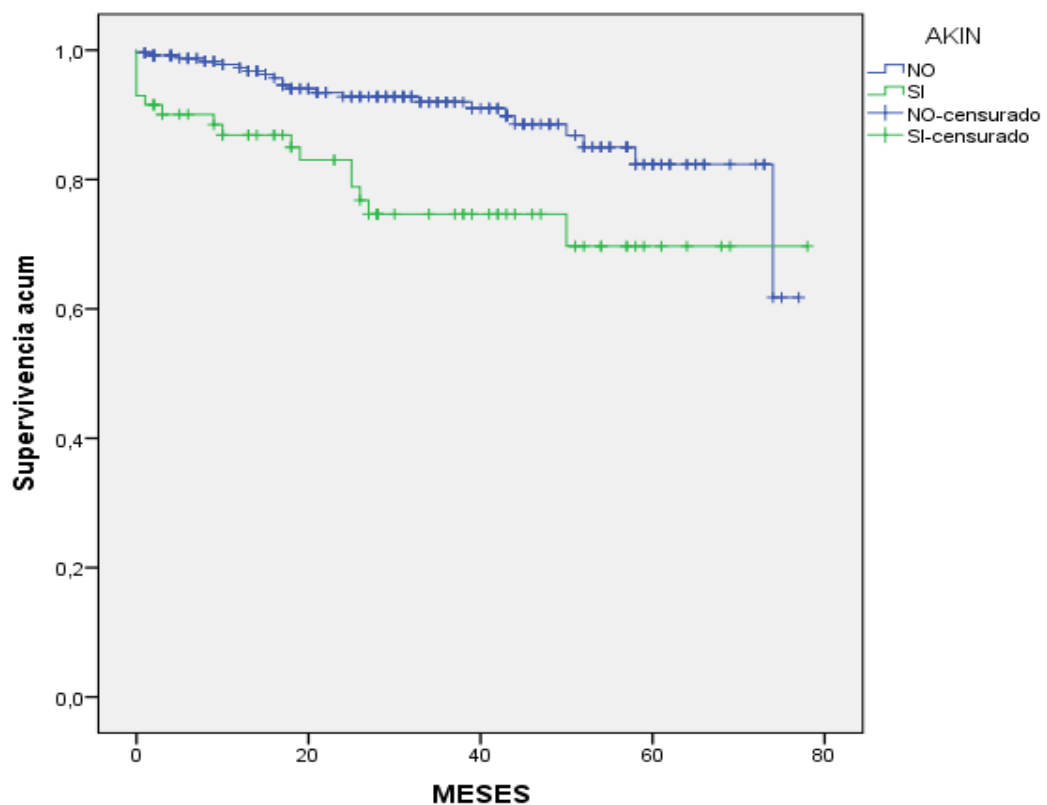


Figura 11: : Comparación de la supervivencia entre los pacientes que desarrollaron NIC con el criterio diagnóstico AKIN y aquellos sin NIC.

Finalmente, entre los pacientes que presentaron NIC aplicando el criterio AKIN, la supervivencia durante el seguimiento, considerando las muertes producidas por cualquier causa, fue significativamente menor que entre los que no presentaron nefropatía en el estudio univariante. La supervivencia a los 73 meses del grupo con NIC AKIN fue del 69,6% frente al 82% de los pacientes sin nefropatía ($p=0,001$) (Figura 11).

Como se hizo con los anteriores métodos diagnósticos, se realizó el análisis multivariante para valorar la posible influencia de otros factores en la supervivencia a medio plazo de estos pacientes y aquellos factores que influyeron significativamente en el desarrollo de la NIC. Tras el análisis multivariante, la NIC AKIN se mantuvo como factor de riesgo independiente en la mortalidad durante el seguimiento ($p=0,018$; RR 2,25, IC 95%: 1,15 – 4,38). Los otros factores que se asociaron significativamente con la mortalidad a medio plazo fueron la DM ($p=0,04$; RR 2,02, IC 95%: 1,02 – 4,01) y la edad ($p=0,002$) con un aumento del riesgo en 1,09 (IC 95%: 1,03 – 1,15) por cada incremento de un año en el momento de realizar el EVAR.

DISCUSIÓN

1. CARACTERÍSTICAS DE LA SERIE DE PACIENTES ESTUDIADA

Las características demográficas de los pacientes incluidos en nuestra serie de AAA tratados de forma endovascular y las comorbilidades que asocian, no están muy distantes de las que se pueden observar en otros trabajos centrados en analizar de una u otra forma los resultados de la reparación endovascular de los aneurismas de aorta abdominal. Aunque nuestro porcentaje de hombres es muy elevado, 97%, en todos los grupos existe un número de varones muy superior en comparación con el número de mujeres. Sólo el estudio epidemiológico, retrospectivo, de Dua y cols., en el que se analiza una muestra de 101.978 pacientes durante un periodo de 11 años, encuentra un porcentaje de varones inferior al 90% en EVAR, exactamente, el 83% de los pacientes eran varones (172). Los grandes ensayos clínicos sobre el tratamiento endovascular de los AAA, *Dutch Randomized Endovascular Aneurysm Management* (DREAM) (173), *EVAR trial* (174) y *Open Versus Endovascular Repair* (OVER) (175), así como el registro europeo de EVAR, EUROSTAR (46), incluyen todos ellos un porcentaje de varones superior al 90% (90,3% – 99,3%).

Algo similar ocurre en relación a la edad media de los pacientes intervenidos. En nuestro trabajo, la edad media es de 73,23 años, siendo este valor comparable a los encontrados por otros autores, con edades medias en torno a los 70 años (69 – 74,1 años) (46,172–175).

Es más complicada la comparación con la comorbilidad asociada por estos pacientes sometidos a EVAR, ya que el tipo de datos recogidos y los criterios utilizados para diagnosticar las enfermedades asociadas no están estandarizados. En cualquier caso, las enfermedades distintas del AAA asociadas en nuestros pacientes no difieren mucho de las encontradas en el resto de trabajos (46,172–175). Es llamativamente elevado el porcentaje de pacientes hipertensos de nuestra serie

(75,2%). No obstante, esta elevada incidencia de hipertensión no es exclusiva de nuestro trabajo, ya que otros autores han encontrado cifras similares. Lederle y cols, en el ensayo clínico OVER, encuentran hipertensión en el 78,2% de los pacientes estudiados (175).

Es importante, dadas las características de nuestro trabajo, prestar especial atención al número de pacientes con insuficiencia renal crónica previa al EVAR. En nuestro análisis, el 10,8% de los pacientes tienen el diagnóstico de insuficiencia renal en el momento que se les realiza la reparación endovascular de su patología aórtica. Tanto el registro europeo EUROSTAR como el estudio DREAM recogen este dato de forma similar a como se hace por nuestro grupo y encuentran insuficiencia renal crónica como comorbilidad en el 14% y 7,6% de los pacientes, respectivamente (46,173), resultados muy similares a los de nuestro estudio.

2. INCIDENCIA DE NIC Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS UTILIZADOS

Nuestro trabajo muestra que la incidencia de NIC tras la reparación endovascular de aneurismas aortoiliacos, en nuestro medio, es elevada (entre el 10,8% y el 23,2%, dependiendo del método diagnóstico utilizado) y que su presencia se asocia a un incremento de la mortalidad por cualquier causa, tanto en el postoperatorio inmediato como en el seguimiento a medio plazo.

En nuestro conocimiento y hasta la fecha, sólo dos trabajos han estudiado la incidencia de NIC asociada a la reparación endovascular de aneurismas de aorta abdominal, utilizando criterios diagnósticos específicos de NIC, similares a los utilizados en nuestro estudio.

Brooks et al., en un análisis retrospectivo sobre 102 pacientes sometidos a reparación endovascular de aneurismas de aorta abdominal, incluyendo prótesis fenestradas, encuentra, aplicando nuestro criterio diagnóstico 2 (elevación de la cifra de creatinina sérica igual o superior al 25%), una incidencia de NIC del 20% (176). Utilizando también como criterio diagnóstico de NIC el incremento igual o superior al 25% de las cifras de creatinina sérica, Guneyli et al., en un estudio retrospectivo de 139 pacientes sometidos a reparación endovascular de aneurisma de aorta abdominal, encontraron una incidencia de NIC del 28% (171). Ambos grupos establecen una incidencia de NIC tras EVAR muy similar a la encontrada en nuestra serie, siendo la principal diferencia respecto a nuestro estudio que en este último se incluye mayor número de pacientes, 323 tras aplicar los criterios de exclusión.

Existen otros autores que han estudiado la incidencia de daño renal agudo tras EVAR, comunicando una incidencia entre el 1% y el 19% tras cirugía electiva. Pero no existe ningún ensayo aleatorizado que incluya el fracaso renal agudo como resultado principal. Además, la definición de fracaso renal empleada por los diferentes grupos no está estandarizada y varía mucho de unos a otros (142). Por esta razón, opinamos que nuestros resultados y los obtenidos por otros autores que estudian el fracaso renal agudo sin aplicar los criterios de diagnósticos de NIC no son comparables.

Sin embargo, existe un amplio número de trabajos que estudian la incidencia y factores asociados a la NIC tras la realización de algún tipo de intervencionismo coronario. Este tipo de estudios son claramente más numerosos que los que hacen este mismo análisis tras EVAR. Por las características de los pacientes, edad y comorbilidad asociada, y por las características del procedimiento, en el que se utilizan dosis elevadas de medio de contraste radiológico administrado

por vía intraarterial, es esperable que la incidencia de NIC tras intervencionismo coronario sea similar a la encontrada tras EVAR. La incidencia de NIC tras la realización de procedimientos intervencionistas en territorio coronario, dependiendo de los autores y de los métodos de diagnóstico utilizados, oscila entre el 5% y el 20% (81–83,91,94,138). Esta incidencia de NIC, tal y como esperábamos por las razones propuestas anteriormente, es similar a la encontrada en nuestros pacientes.

No hemos encontrado diferencias clínicamente importantes entre los tres métodos diagnósticos empleados en nuestro estudio, excepto por la diferencia en la incidencia de nefropatía detectada, ya que con los criterios NIC2 y AKIN el número de casos de NIC detectados duplica a los obtenidos con el método NIC1. Sin embargo, los factores de riesgo asociados para cada uno de los métodos diagnósticos son similares, incluyendo la edad, el volumen de contraste utilizado en el procedimiento, la presencia de algún grado de deterioro en la función renal de forma preoperatoria y la presencia de anemia. De igual forma, en los tres métodos diagnósticos hemos encontrado asociación estadísticamente significativa, incluso tras el análisis multivariante, con la mortalidad temprana y a medio plazo. Aunque existen trabajos que tienen como objetivo comparar diferentes métodos diagnósticos de fallo renal agudo en pacientes críticos (177), en aquellos que han sufrido un evento coronario agudo (178) o, incluso, tras reparación quirúrgica abierta de AAA (101), sólo hemos encontrado publicado un trabajo directamente dirigido a comparar los diferentes métodos diagnósticos de NIC. En este análisis, al igual que ocurre en nuestra serie, Harjai y cols., encuentran importantes diferencias en la incidencia de NIC tras intervencionismo coronario, entre el 2% y el 15%, en función del método diagnóstico empleado (179); encuentran que de los 4 métodos

diagnósticos que analizan, sólo dos, la elevación de la cifra absoluta de creatinina mayor o igual a 0,5 mg/dL (NIC1 en nuestro trabajo) y la elevación relativa igual o superior al 25% de la cifra basal de creatinina (NIC2 en nuestro estudio), se correlacionan con la aparición de eventos coronarios graves en los 6 meses posteriores al desarrollo de NIC (179).

La mayoría de grupos de trabajo defienden utilizar como método diagnóstico la elevación absoluta de las cifras de creatinina frente a la elevación relativa de dichos valores (180–182). Dando un paso más, Waikar y Bonventre defienden que el nivel de corte en la elevación de la creatinina sérica para considerar el diagnóstico de NIC debe ser de 0,3 mg/dL en las primeras 24 horas tras la exposición al medio de contraste y de 0,5 mg/dL tras 48 horas (181). Probablemente, la elevación relativa de los valores de creatinina sérica tiene menor valor en aquellos pacientes con una cifra basal de creatinina normal, ya que una elevación del 25% sobre un valor inicial bajo no va a suponer alcanzar un valor de creatinina lo suficientemente alto como para tener repercusión clínica (183). No obstante, el *American College of Radiology* en su manual sobre el uso de medios de contraste de 2013 (95), recomienda la utilización del método diagnóstico propuesto por el *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) (99) que considera tanto los cambios en los valores absolutos como relativos de las cifras de creatinina y la presencia de oliguria.

El pico de mayor elevación en la cifra de creatinina se observó con más frecuencia en el segundo día postoperatorio, en el 44% de los pacientes que desarrollaron NIC por cualquier método diagnóstico. No obstante, el 85,5% de estos pacientes ya tenían cifras elevadas de creatinina en el primer día postoperatorio. Por otro lado, hasta un tercio de los pacientes presentaron las cifras más elevadas de creatinina en

el tercer día postoperatorio o en días posteriores. La totalidad de éstos pacientes con un pico más tardío en la elevación de las cifras de creatinina en sangre tenían ya valores elevados en dichas cifras respecto al análisis preoperatorio en los dos primeros días del postoperatorio, debido al diseño de nuestro estudio en el que sólo a los pacientes con elevación temprana de la creatinina sérica se les realizaba un control en el tercer día postoperatorio o posteriores, hecho que no nos puede llevar a la conclusión de que bastaría con los controles iniciales para encontrar el 100% de los casos de NIC. Por lo tanto, los resultados obtenidos no nos permiten hacer una recomendación general con evidencia científica suficiente, respecto al día o días óptimos en el que hacer el control analítico postoperatorio para detectar la presencia de NIC. Aunque algunos autores afirman que la elevación de la creatinina se produce entre el tercer y quinto día tras la exposición a los contrastes yodados (184), la mayoría de autores consideran, a la hora de establecer el diagnóstico de NIC, que la elevación se produce en las primeras 48-72 horas tras la exposición a los medios de contraste (78). Incluso en el consenso publicado en 2006 por el *CIN Consensus Working Panel*, establecen que la elevación de la creatinina se inicia generalmente en las primeras 24 horas y puede mantenerse hasta el quinto día (185). Así, el criterio diagnóstico propuesto por el *American College of Radiology* en el noveno manual para el uso de medios de contraste en 2013, establece el periodo en el que se desarrolla la NIC, y por tanto el momento en el que se deben realizar los controles analíticos para su detección, en las 48 horas posteriores a la exposición a los medios de contraste (95).

3. FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE NIC

En nuestro trabajo hemos encontrado asociación entre el desarrollo de NIC y la presencia de varios de los factores de riesgo analizados. De acuerdo con la propuesta del *CIN Consensus Working Panel* reflejada en el documento de consenso publicado en 2006, opinamos que es mejor utilizar el término “marcadores de riesgo” en lugar de “factores de riesgo” para las variables analizadas, por su posible asociación con el diagnóstico de NIC (137). La razón es que varios de estos indicadores, aunque se asocien al desarrollo de NIC, no necesariamente son factores directamente causales, si no tan sólo marcadores del riesgo.

En el estudio univariante, entre las variables cuantitativas, la edad, el volumen de contraste administrado durante el procedimiento y el valor preoperatorio del hematocrito (el descenso en la cifra de hematocrito basal se corresponde con un aumento del riesgo), se han asociado de manera estadísticamente significativa con una mayor incidencia de NIC en cualquiera de los tres métodos diagnósticos utilizados. La elevación de la creatinina sérica preoperatoria y la disminución del filtrado glomerular, se acompañaron de un aumento en la incidencia de NIC estadísticamente significativo cuando se aplicaron los métodos diagnósticos NIC1 y AKIN, pero no al utilizar el método diagnóstico NIC2. En el estudio de las variables cualitativas, aún dentro del análisis univariante, se asociaron con significación estadística al aumento en la incidencia de NIC con cualquiera de los tres métodos diagnósticos aplicados, la utilización de un volumen de contraste durante el procedimiento igual o mayor de 200 mL, la presencia de insuficiencia renal crónica entre los antecedentes personales del paciente, la anemia preoperatoria y los valores patológicamente elevados de la cifra de creatinina basal. La HTA y la dislipemia se asociaron a NIC sólo cuando se aplicó el método diagnóstico NIC1, mientras que la presencia de

trombo intraórtico a nivel de las arterias renales se asoció a mayor incidencia de NIC sólo al utilizar el método diagnóstico AKIN.

Cuando se realizó el análisis multivariante, sólo la presencia de anemia en el preoperatorio y la administración de un volumen de contraste mayor o igual a 200 mL durante la intervención, se mantienen como factores de riesgo independientes para el desarrollo de NIC con cualquiera de los tres métodos diagnósticos utilizados. Además, los valores elevados en rango patológico de creatinina sérica preoperatoria se mantienen como factor de riesgo independiente para NIC cuando se aplican los métodos diagnósticos NIC1 y AKIN, pero no ocurre así al aplicar el método diagnóstico NIC2. Sólo dentro del grupo de pacientes diagnosticados de NIC con el método AKIN, la presencia de trombo intraórtico a nivel de las arterias renales y la disminución preoperatoria del filtrado glomerular se mantienen como factores de riesgo independientes para el desarrollo de NIC tras el análisis multivariante.

Para un número importante de autores, la presencia de DM, tanto tipo 1 como tipo 2, se establece como marcador de riesgo para el desarrollo NIC (78,91,137). Sin embargo, en nuestra serie no se ha establecido esta relación entre DM y NIC. Aunque para algunos grupos la presencia de DM se mantiene, incluso tras realizar el análisis multivariante, como marcador independiente de riesgo de NIC (90,134,186,187), en general, se considera que no hay evidencia suficiente para afirmar que la DM es un marcador de riesgo de NIC en aquellos pacientes que tienen una función renal normal (73). En este sentido, Rudnick y cols., en un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico que incluyó a 1196 pacientes sometidos a procedimientos intervencionistas coronarios con administración de medios de contraste iónicos y no iónicos, demostró que aunque la presencia de DM se asocia a un incremento de 3,4 veces del riesgo de nefrotoxicidad tras administración de contrastes

yodados, este aumento significativo del riesgo no existe entre los pacientes diabéticos con función renal normal previa al procedimiento (110). Por otra parte, aunque son minoritarios, hay otros grupos que al igual que el nuestro no han encontrado relación entre la presencia de DM y el desarrollo de NIC (82,188). Todos los trabajos mencionados hasta el momento, en relación a la influencia de la DM como marcador de riesgo de NIC, están realizados en pacientes sometidos a intervencionismo coronario y no a reparación endovascular de aneurismas de aorta abdominal, que es el procedimiento realizado en nuestra serie de pacientes. Podrían existir diferencias en los resultados obtenidos entre nuestro grupo y los de otros grupos de trabajo debidas a que la enfermedad y la intervención realizada son diferentes. No obstante, en estos trabajos, la incidencia de DM no está muy alejada del 21% de pacientes diabéticos recogidos en nuestra serie y no podemos afirmar ni rechazar, con los datos disponibles, que las diferencias entre nuestros resultados y los de los que encuentran relación entre DM y NIC se justifiquen solo por tratarse de pacientes con distinta enfermedad y sometidos a un procedimiento diferente.

Sin embargo, cuando se valoran los resultados de Guneyli y cols. y de Brooks y cols., en un estudio muy similar al nuestro para determinar la incidencia y factores de riesgo asociados a NIC tras la reparación endovascular de aneurismas aórticos, se constata que, al igual que nosotros, ambos grupos encuentran que la DM no se establece como un marcador de riesgo para el desarrollo de NIC (171,176).

Probablemente, la mejor interpretación que se puede hacer respecto a la relación entre DM y NIC, es que la DM actúa como multiplicador del riesgo de otros factores asociados, especialmente el deterioro previo de la función renal (137,189).

En nuestro trabajo sólo dos marcadores de riesgo de NIC se han mantenido como factores independientes tras el análisis multivariante para cualquiera de los tres métodos diagnósticos utilizados. Estos son la presencia de anemia en el preoperatorio y la administración de un volumen de contraste igual o superior a 200 mL durante la intervención. El aumento del riesgo de padecer NIC en los pacientes que reciben dosis altas de contraste durante el procedimiento es un hallazgo esperable. Además, confirma la relación entre el daño renal agudo detectado en las analíticas postoperatorias y la administración de contraste, despejando las posibles dudas sobre un origen diferente de dicho fracaso renal agudo. También opinamos que se debe destacar en este punto que otros factores relacionados con el procedimiento y con posible repercusión sobre el desarrollo de fracaso renal postoperatorio no han demostrado una relación estadísticamente significativa con el diagnóstico de NIC. Así, el uso de dispositivos de anclaje suprarrenal, el tipo de técnica anestésica utilizada, el implante de una endoprótesis bifurcada frente a una aortomonoiliaca, o la mayor duración del tiempo de escopia radiológica empleado, este último factor como signo indirecto de la dificultad del procedimiento quirúrgico, no se han relacionado con un aumento de la incidencia de NIC por ninguno de los tres métodos diagnósticos utilizados. Otro posible marcador de riesgo de fracaso renal tras la realización de EVAR que ha sido analizado en nuestro trabajo es la presencia de trombo intraaórtico a nivel de las arterias renales. Este factor sí se ha relacionado con el desarrollo de NIC aunque solamente cuando se aplicó el método diagnóstico AKIN y no con los criterios diagnósticos NIC1 y NIC2, pero este punto se expondrá de manera específica más adelante.

Los resultados encontrados por nuestro grupo en relación con la influencia entre el volumen de contraste administrado y el desarrollo de NIC no son exclusivos sino que coinciden con los encontrados por la

mayoría de autores, manteniéndose incluso como marcador de riesgo independiente tras realizar el análisis multivariante (81,86,90,92,94,134,190). Incluso ajustando el volumen de contraste administrado en función del peso del paciente y de sus cifras basales de creatinina sérica, Freeman y cols. demuestran que la dosis máxima de contraste es el mayor factor independiente predictor de nefropatía aguda que requiere hemodiálisis en pacientes sometidos a intervencionismo coronario (86).

Tan sólo Ivanec y cols., en su análisis de los factores predictivos de NIC sobre 322 pacientes a los que se les realizó angioplastia coronaria, encuentran una ausencia de relación entre la dosis del medio de contraste administrado y el desarrollo de NIC. Esta falta de relación se mantiene para las cifras absolutas de volumen administrado y para los puntos de corte en 100 mL y en 200 mL (82). Los autores justifican este resultado por la utilización por su grupo de medios de contraste de baja osmolaridad y por la administración de una dosis de contraste inferior a la de otros grupos (media $154,2 \pm 54,5$ mL). Respecto a nuestra serie, en la que también utilizamos de forma exclusiva un medio de contraste de baja osmolaridad, el tipo de medio de contraste administrado no justifica la diferencia. Tampoco el volumen medio de contraste administrado a nuestros pacientes es superior, ya que en la serie global la media es de $153,21 \pm 59,2$ mL de contraste, cifra muy similar, incluso ligeramente inferior, a la referida por Ivanec y cols.

No era objetivo de nuestro estudio determinar las posibles diferencias de toxicidad entre distintos medios de contraste. En todos los pacientes se ha utilizado el mismo medio de contraste, de baja osmolaridad. Por lo tanto, por un lado se ha anulado este factor como posible sesgo a la hora de buscar otros marcadores de riesgo; por otro lado, no se puede hacer una comparación entre diferentes medios de contraste. La elección de un medio de contraste de baja osmolaridad para todos

nuestros pacientes se basa en la evidencia científica que avala una menor toxicidad de éstos frente a los contrastes de alta osmolaridad. Aunque existe un número no despreciable de estudios clínicos que no encuentran diferencias significativas en la incidencia de NIC en función de la alta o baja osmolaridad del medio de contraste, este hallazgo puede ser atribuido a que incluyen un número muy bajo de pacientes de riesgo para desarrollar NIC, como aquellos con un deterioro previo de la función renal (191). Por otra parte, Rudnick y cols, en un ensayo clínico prospectivo y aleatorizado que incluyó 1196 pacientes de diferentes centros, demostraron que el uso de contrastes de baja osmolaridad reducía el riesgo de NIC (110). Además, Barrett y cols., en un metaanálisis que incluyó 25 ensayos clínicos, mostraron que el riesgo relativo de NIC se reducía con la utilización de medios de contraste de baja osmolaridad frente a aquellos de alta osmolaridad (Riesgo Relativo 0,61; IC95%: 0,48 – 0,77) (192).

El otro factor, junto con el volumen de contraste administrado igual o superior a 200 mL, que se ha mantenido como marcador de riesgo independiente de NIC para cualquiera de los tres métodos diagnósticos utilizados, es la anemia preoperatoria. Este hallazgo debe ser considerado de forma especialmente importante ya que, aunque depende del método diagnóstico utilizado, el aumento del riesgo que hemos encontrado tras el análisis multivariante es hasta 6,2 veces mayor que en los pacientes que no presentan anemia cuando se mide la incidencia de NIC con el método diagnóstico AKIN (Riesgo Relativo 6,2; IC95%: 1,71 – 22,53). Además, la anemia es un factor modificable que en muchos casos se podría intentar corregir de manera preoperatoria. Con los datos de nuestro estudio no se puede afirmar que la corrección preoperatoria de la anemia pueda reducir de forma significativa la incidencia de NIC, pero es razonable pensar que podría

ser así y abrimos una puerta a futuros ensayos clínicos que evalúen el papel de la corrección de la anemia en el desarrollo de NIC en pacientes sometidos a EVAR.

Como se explicó en el apartado de resultados de nuestro estudio, en los tres métodos diagnósticos, se ha incluido en el análisis multivariante la diferencia entre el hematocrito preoperatorio y el postoperatorio, aunque este factor no hubiera sido marcador de riesgo significativo en el análisis univariante. De esta forma pretendíamos discriminar hasta qué punto la anemia preoperatoria influía en el desarrollo de NIC sólo en los pacientes que hubieran presentado una pérdida mayor de sangre durante la intervención quirúrgica. Como hemos mostrado, la diferencia de hematocrito mantuvo su falta de influencia en el desarrollo de NIC y, además, no impidió que la anemia preoperatoria siguiera mostrándose como marcador de riesgo independiente de NIC en el análisis multivariante.

Está ampliamente reconocida la asociación entre enfermedad renal crónica y anemia, existiendo incluso guías específicas para el tratamiento de ésta en enfermos renales (193). Por lo tanto, es lógico pensar que el papel de la anemia como marcador de riesgo de NIC puede estar influido por la coexistencia de alteración crónica de la función renal. No obstante, tras realizar el estudio multivariante, en el que se incluyó la enfermedad renal en el análisis, la anemia se mantiene como factor independiente de riesgo de NIC y lo hace con los tres métodos diagnósticos estudiados.

Otros autores, además de nosotros, han encontrado relación entre los niveles patológicamente disminuidos de hematocrito y el desarrollo de NIC tras la exposición a medios de contraste radiológicos administrados por vía intraarterial (75,80,90,91,134,141,190). En un estudio clínico que incluyó 1.026 pacientes sometidos a intervencionismo coronario en el que el objetivo principal a estudiar fue

el impacto de la anemia en el desarrollo de NIC, Li y cols. encuentran que los pacientes con anemia tienen una incidencia de NIC del 6,3% frente al 2,2% de los pacientes no anémicos ($p<0,01$); además, la anemia se mantiene como factor de riesgo independiente de NIC tras el análisis multivariante (188). Por otro lado, en la escala de riesgo de NIC tras intervencionismo coronario, publicada en el año 2004 por Mehran y cols. a partir de los datos de más de 8.000 pacientes, la puntuación otorgada a la anemia (calculada, como en nuestro trabajo, a partir del valor basal del hematocrito) como marcador de riesgo de NIC es la misma que obtiene la presencia de DM (134).

En los pocos estudios específicos de NIC tras EVAR que existen publicados hasta la actualidad, en nuestro conocimiento, el nuestro es el único que establece esta relación entre NIC y anemia preoperatoria. Los trabajos de Walker y cols. y de Brooks y cols., no incluyen la hemoglobina, el hematocrito ni la anemia como factores a estudiar (176,194). Guneyli y cols., en su trabajo de diseño muy similar al nuestro, sí analizan los niveles de hemoglobina preoperatorios y postoperatorios en relación con el desarrollo de NIC. sin encontrar relación entre los dos parámetros (171). No obstante, nuestro trabajo cuenta con mayor número de pacientes por lo que creemos que es posible que la ausencia de significación estadística encontrada en el trabajo de Guneyli puede ser debida a que la muestra de su estudio no es suficiente para detectar las diferencias entre pacientes con anemia y sin ella.

Como se ha comentado previamente, el hecho de que la anemia preoperatoria, que consideramos un marcador de riesgo modificable, muestre una asociación tan clara y clínicamente relevante con el desarrollo de NIC tras EVAR, es un hallazgo de gran importancia. Por ello, es conveniente plantear futuros trabajos para valorar el papel de la

corrección preoperatoria de la anemia en la prevención del desarrollo de NIC.

El deterioro de la función renal basal está considerado como uno de los principales marcadores de riesgo de NIC (91,195,196). En nuestro trabajo, la situación basal renal se registra por tres diferentes vías. Por un lado, se recoge el antecedente personal de la historia médica del paciente de insuficiencia renal crónica. Por otro lado, en un valor más objetivo y útil desde nuestro punto de vista, a todos los pacientes se les realiza una analítica que incluye la determinación de creatinina sérica en las 24 horas anteriores al procedimiento quirúrgico. Además, siguiendo la recomendación de la guía de la *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI)* y la del *CIN Consensus Working Panel*, se ha calculado el filtrado glomerular a cada paciente con el método MDRD (195,197). En el estudio univariante, tanto el diagnóstico previo de insuficiencia renal como el valor preoperatorio elevado en rango patológico de las cifras de creatinina sérica, se asocian a una mayor incidencia de NIC en cualquiera de los tres métodos diagnósticos utilizados. Ocurre lo mismo con el descenso del filtrado glomerular estimado excepto que esta asociación no se mantiene en los pacientes diagnosticados con el método NIC2. En el análisis multivariante, los valores elevados de creatinina basal se mantienen como marcador de riesgo independiente de NIC con los criterios diagnósticos NIC1 y AKIN, pero no lo hace con el criterio NIC2. De igual forma, el descenso del filtrado glomerular estimado se mantiene como marcador de riesgo independiente con el criterio diagnóstico AKIN, pero no con los otros dos criterios. Con los datos disponibles, no encontramos una razón que explique estas diferencias observadas en los resultados en función del método diagnóstico utilizado. Lo esperable es que el deterioro preoperatorio de

la función renal, medido tanto por la cifra de creatinina como por la estimación del filtrado glomerular, se hubiera mantenido como marcador de riesgo independiente de NIC en cualquiera de los tres métodos diagnósticos. No obstante, otros autores, al igual que nosotros, han obtenido resultados inesperados en relación con la influencia de los valores basales de creatinina en el desarrollo de NIC. Brooks y cols., al analizar los factores asociados al fracaso renal agudo tras reparación endovascular de aneurismas aórticos, no encuentran relación entre la cifra basal de creatinina y la NIC (176).

La presencia de trombo intraaórtico a nivel del origen de las arterias renales es del 20% en nuestros pacientes; posición intermedia respecto a los resultados encontrados por otros autores que refieren una tasa de trombo aórtico a nivel del cuello proximal entre el 7% y el 39,1%, mostrando una gran variabilidad entre los diferentes trabajos (164,198,199). Esta variabilidad se puede explicar en parte por la ausencia de un método estándar y universal para determinar la presencia de trombo a nivel del cuello proximal. Por otra parte, todos los trabajos, incluido el nuestro, están realizados en pacientes tratados mediante EVAR y no en pacientes con aneurismas de aorta abdominal sometidos a cualquier tipo de tratamiento; así, el criterio más o menos exigente de cada grupo a la hora de decidir si el cuello proximal es anatómicamente favorable o no para la realización de EVAR, puede influir en el número de pacientes con trombo aórtico en el cuello encontrados.

En nuestro trabajo, la presencia de trombo a nivel del cuello renal, no se ha asociado al desarrollo de nefropatía tras la intervención en los métodos diagnósticos NIC1 y NIC2. Sin embargo, al analizar los pacientes diagnosticados con el criterio AKIN, la presencia de trombo intraaórtico a nivel de las arterias renales se relaciona con el desarrollo

de NIC en el análisis multivariante, asociando un riesgo relativo de 4,34 (IC 95%: 1,83 – 10,31). Bastos et al., en una serie de 389 pacientes sometidos a EVAR en los que analizan exclusivamente la influencia de la presencia de trombo aórtico en el cuello proximal en los resultados, utilizando una definición de trombo intraaórtico en el cuello proximal del aneurisma igual a la utilizada por nuestro grupo, tampoco encuentran asociación entre la presencia de trombo y el deterioro del filtrado glomerular estimado en los primeros 30 días del postoperatorio (164). Otros autores, en trabajos más amplios en los que además de la presencia de trombo analizan otras características que definen a la zona de anclaje infrarrenal de la endoprótesis como cuello hostil, tampoco encuentran diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de trombo aórtico y el empeoramiento postoperatorio de la función renal (198,199). Aunque la presencia de trombo infrarrenal sí se asocia a un mayor número de microembolizaciones renales durante el procedimiento endovascular, éstas no se asocian con un deterioro de la función renal en el postoperatorio (200).

Basándose también en el posible aumento de microembolias renales o en la alteración directa del flujo en las arterias renales en relación con la utilización de un anclaje suprarrenal del dispositivo endovascular utilizado para la realización del EVAR, muchos autores han comparado la evolución de la función renal postoperatoria en los pacientes tratados con endoprótesis de anclaje suprarrenal y los tratados con dispositivos de fijación infrarrenal. Dos revisiones sistemáticas, la de Sun y Stevenson (159), que incluye trabajos publicados hasta 2004, y la más reciente, de Miller et al. (158), que incluyen trabajos publicados hasta 2014, llegan a idéntica conclusión. Ambas revisiones encuentran que no hay diferencias en la función renal postoperatoria entre los pacientes tratados con dispositivos de anclaje suprarrenal frente al anclaje infrarrenal. Estos resultados coinciden con los encontrados en

nuestro estudio, ya que tampoco encontramos relación entre el uso de un anclaje suprarrenal y la incidencia de nefropatía, con ninguno de los métodos diagnósticos utilizados.

Por último, la edad también es un factor ampliamente asociado con el desarrollo de NIC (90,91). En nuestra serie de pacientes, en el análisis univariante, la edad se ha asociado, con una fuerte significación estadística, al desarrollo de NIC en cualquiera de los tres criterios diagnósticos. Sin embargo, no se ha mantenido como marcador de riesgo independiente al realizar el análisis multivariante. De igual forma, cuando se compara la incidencia de NIC entre los pacientes mayores de 75 años respecto a los de edad igual o inferior a 75 años, en el estudio univariante observamos que la edad superior de 75 años se asocia a mayor riesgo de NIC al utilizar los métodos diagnósticos NIC1 y NIC2; no obstante, en el estudio multivariante, la edad mayor de 75 años no se mantiene como marcador de riesgo independiente de NIC con ninguno de los criterios diagnósticos utilizados. Este hallazgo, en nuestra opinión, es fácilmente explicable por el hecho de que la edad en sí misma probablemente no conlleve asociada mayor riesgo de padecer NIC pero sí una mayor comorbilidad con el aumento de la edad. En este aumento de la comorbilidad se puede incluir el empeoramiento basal de la función renal, un hecho observado previamente por otros grupos (73), y una mayor incidencia de anemia en pacientes con mayor edad. Ambos factores, anemia y deterioro preoperatorio de la función renal, sí se mantuvieron como marcadores de riesgo independientes tras el análisis multivariante que realizamos. En este sentido, otros autores han encontrado resultados similares al nuestro, en los que la edad supone un marcador de riesgo en el estudio univariante, pero no se mantiene como factor independiente tras el análisis multivariante (82,188).

4. MORTALIDAD A CORTO Y MEDIO PLAZO

En nuestro estudio, se ha demostrado que la mortalidad temprana de los pacientes a los que se les ha realizado un EVAR y que desarrollan NIC en el postoperatorio inmediato, independientemente del método diagnóstico utilizado, es significativamente superior que la de aquellos pacientes que no sufren una NIC tras la intervención. Otros factores que se asociaron a un aumento de la mortalidad temprana entre nuestros pacientes fueron la edad, la elevación de la cifra de creatinina preoperatoria, el descenso del filtrado glomerular estimado y la presencia de cardiopatía isquémica como antecedente previo del paciente. Todos ellos son factores cuya asociación con la mortalidad temprana es esperable. Pero en el caso de los marcadores de función renal preoperatoria, además de asociarse con la mortalidad, están relacionados con el desarrollo de NIC, por lo tanto podrían ser factores capaces de alterar nuestra conclusión. Sin embargo, al realizar el modelo de regresión de Poisson para evitar la influencia de estos factores distractores, la presencia de NIC, determinada por cualquiera de los tres métodos diagnósticos empleados, sigue asociándose de manera estadísticamente significativa con un aumento de la mortalidad temprana.

Además de ser estadísticamente significativa, esta diferencia en la mortalidad temprana entre los pacientes con o sin NIC es clínicamente relevante, ya que en los pacientes con NIC la mortalidad se sitúa entre el 7% y el 11% (dependiendo del método diagnóstico utilizado) mientras que la mortalidad de los que no desarrollan NIC se sitúa entre el 0,4% y el 0,7%. Tras aplicar el modelo de regresión de Poisson, la presencia de NIC multiplica el riesgo de mortalidad temprana entre 16,2 y 18,8 veces, dependiendo del método diagnóstico utilizado.

En nuestro conocimiento y hasta la fecha, nuestro grupo es el primero que establece esta relación entre mortalidad temprana y NIC en pacientes a los que se les ha realizado un EVAR por AAA. Los trabajos de Guneyli y cols. y de Brooks y cols., que, como se ha mencionado previamente, hasta donde hemos podido encontrar en nuestra búsqueda bibliográfica, son los únicos publicados hasta la fecha centrados en la relación entre NIC y EVAR, no valoran en su análisis la mortalidad temprana ni en el seguimiento (171,176). Por otro lado, en la revisión realizada en 2008 por Walsh y cols. de todos los artículos publicados sobre la repercusión en la función renal del EVAR, aún sin ser una revisión específica de NIC, tampoco analizan la relación entre el deterioro de la función renal y la mortalidad temprana, a medio o a largo plazo (201). Sin embargo, varios trabajos previos en pacientes sometidos a intervencionismo coronario encuentran resultados similares al nuestro, en los que la NIC se mantiene como un factor de riesgo independiente para la mortalidad temprana intrahospitalaria en pacientes con enfermedad renal previa y sin ella (90,92,178,202,203). Incluso en estudios realizados en pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Críticos, sometidos a cualquier tipo de exposición, por vía intravascular, a medios de contraste radiológico, la presencia de NIC se asocia de forma independiente a un aumento estadísticamente significativo de la mortalidad (77).

Al igual que ocurre con la mortalidad temprana, nuestro análisis también ha sido capaz de demostrar la relación existente entre el desarrollo de NIC tras EVAR y el aumento de la mortalidad en el seguimiento a medio plazo. Para cualquiera de los tres métodos diagnósticos empleados, la mortalidad a los 73 meses de los pacientes a los que se les ha realizado EVAR es significativamente peor en aquellos que desarrollaron NIC en el postoperatorio. Para los pacientes con NIC la supervivencia a los 6 años, en función del método

diagnóstico empleado, oscila entre el 64,7% y el 70,3%, mientras que entre los pacientes sin NIC se sitúa entre el 80,5% y el 82%. Además, tras el análisis multivariante, la presencia de NIC diagnosticada por cualquiera de los tres métodos empleados, se mantiene como factor de riesgo independiente de mortalidad en el seguimiento y supone un incremento del riesgo de entre 2,25 y 3,96 veces frente a los pacientes que no desarrollaron NIC. El único factor de riesgo que se mantuvo como marcador independiente de mortalidad en el seguimiento tras el análisis multivariante en cualquiera de los tres métodos diagnósticos, además de la NIC, fue la edad. Otros factores que mostraron su relación con la mortalidad a medio plazo de forma independiente con al menos uno de los criterios diagnósticos de NIC utilizados fueron la DM y la presencia de EPOC, siendo llamativo en nuestra opinión, que la presencia de nefropatía previa al EVAR en los antecedentes personales del paciente no se haya establecido como marcador de riesgo de mortalidad en el seguimiento. Por otro lado, el aumento del riesgo asociado a la presencia de NIC es mayor que el que se asocia a la presencia de DM o EPOC.

Al igual que con la mortalidad temprana, nuestro trabajo es el primero que establece esta relación estadísticamente significativa entre la presencia de NIC y la disminución en la supervivencia en el seguimiento a medio plazo en pacientes a los que se les ha realizado un EVAR. La explicación por la que otros autores no han publicado esta asociación no está en que no la hayan encontrado, sino que los trabajos publicados hasta la fecha centrados específicamente en el estudio de la relación entre NIC y EVAR no incluyen en su análisis la supervivencia de los pacientes en el seguimiento (171,176,201).

Sin embargo esta asociación entre NIC y mortalidad a medio o largo plazo sí ha sido observada en pacientes sometidos a otro tipo de intervenciones con administración intraarterial de contrastes yodados,

especialmente tras intervencionismo coronario. Así, en la revisión bibliográfica publicada por Weisbord y Palevsky en 2011, existe un número importante de autores que encuentran que los pacientes que desarrollan NIC tras la realización de angioplastia coronaria tienen una peor supervivencia a medio y largo plazo, con un incremento del riesgo de mortalidad en el seguimiento entre 2 y 3,7 veces (79); incremento del riesgo muy similar al encontrado en nuestra serie de pacientes sometidos a EVAR.

5. LIMITACIONES

En nuestra opinión, la mayor limitación de nuestro trabajo es la realización del estudio de forma retrospectiva. Aún así, la base de datos sobre la que se realizó dicho estudio se mantuvo de forma prospectiva, por lo que el efecto de esta limitación en los resultados obtenidos es mínima. Además, tanto el procedimiento de EVAR como los cuidados pre y postoperatorios de estos pacientes estaban estandarizados en nuestro grupo, por lo que las diferencias de tratamiento entre unos pacientes y otros consideramos que son muy poco probables. Aún así, por no ser un diseño totalmente prospectivo, no se puede asegurar que no haya habido alguna desviación del protocolo de manejo habitual.

Aunque el número de pacientes analizados es inferior al de las grandes series que estudian la NIC asociada a intervencionismo coronario, esto no supone una limitación importante de nuestro estudio, ya que la muestra ha sido suficiente para demostrar la asociación estadísticamente significativa, incluso tras el análisis multivariante, de la NIC tras EVAR con importantes marcadores de riesgo y con la

mortalidad a corto y medio plazo. En cualquier caso, al comparar con las series publicadas centradas específicamente en el estudio de la incidencia y factores asociados a NIC tras la realización de EVAR, nuestro trabajo es el que contiene una muestra de mayor tamaño, triplicando el número de pacientes de dichos trabajos.

Todos los pacientes tienen una analítica preoperatoria y otra a las 24 y a las 48 horas del procedimiento. Sin embargo, la realización de una nueva analítica a partir del tercer día postoperatorio no estaba regida por ningún protocolo, sino que se hizo de forma arbitraria según el criterio médico del momento. Este hecho no nos ha permitido evaluar si existe una cadencia temporal más o menos constante en los pacientes que sufren NIC que nos permitiera establecer un protocolo para hacer una valoración analítica postoperatoria lo más racionalizada posible.

Finalmente, en relación con el procedimiento quirúrgico, el único dato que podría ser especialmente relevante y que no ha sido analizado es el volumen de líquidos administrados por vía intravenosa durante la intervención. El hecho de que el EVAR sea un procedimiento altamente estandarizado en nuestro grupo, que incluye al equipo fijo de anestesiólogos, hace que supongamos, aún sin poder afirmarlo de manera inequívoca, que ha habido pocas diferencias en el manejo hídrico intraoperatorio de estos pacientes.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La dilatación en rango patológico de la aorta abdominal, conocida como aneurisma de aorta abdominal (AAA), es una entidad nosológica con una prevalencia que varía en función de la edad, el género y la procedencia geográfica. Atendiendo a nuestra población, entre varones occidentales, con una edad entre 65 y 75 años, la prevalencia se encuentra alrededor del 5%. Aunque cursan generalmente de forma asintomática, la rotura de los AAA se asocia a una elevada mortalidad y el factor más relacionado hasta el momento con el riesgo de rotura es el diámetro del aneurisma. Por eso, en general, se plantea el tratamiento quirúrgico electivo de los AAA de diámetro igual o superior a 55 mm.

A lo largo de las últimas décadas, la cirugía convencional para la reparación de los AAA ha ido dejando paso a un procedimiento menos invasivo, con técnicas endovasculares que permiten excluir el saco aneurismático de la circulación arterial sistémica, disminuyendo así su riesgo de rotura. Estos dispositivos se implantan desde un acceso arterial remoto a la zona a tratar, habitualmente femoral, y mediante control radioscópico y realización de angiografías con medios de contraste radiológico yodados.

Los contrastes yodados pueden producir toxicidad renal, especialmente si se utilizan administrados por vía intraarterial y en dosis elevadas. La reparación endovascular de AAA, al igual que los procedimientos intervencionistas coronarios, cumple ambas condiciones. Existen un gran número de trabajos que analizan la prevalencia y los factores asociados al desarrollo de nefropatía inducida por contrastes (NIC) en pacientes sometidos a intervencionismo coronario; sin embargo, el número de autores que han estudiado la nefropatía por contrastes en el contexto de la reparación endovascular de los AAA es muy limitado.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Nuestra hipótesis es que la NIC es una patología frecuente tras la reparación endovascular de AAA. Los objetivos de nuestro trabajo son determinar la incidencia de NIC tras la reparación endovascular de AAA en nuestro medio y los factores asociados a su desarrollo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de casos y controles anidado en una cohorte sobre una base de datos mantenida de forma prospectiva. Se incluyeron todos los pacientes sometidos de forma consecutiva y electiva a reparación endovascular (EVAR) de AAA infrarrenal y aneurismas aortoiliacos en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Universitario La Paz de Madrid en el período comprendido entre enero de 2009 y julio de 2005. Se excluyeron los procedimientos urgentes, los exclusivamente iliacos, aquellos en los que se implantaron endoprótesis fenestradas o ramificadas, pacientes en hemodiálisis previamente y aquellos a los que se les hubiera administrado por cualquier causa algún medio de contraste radiológico, por vía arterial, en los 7 días anteriores a la intervención.

El diagnóstico de NIC se estableció con los valores de creatinina en sangre de la analítica preoperatoria y las analíticas a las 24 y 48 horas de la intervención. Se utilizaron tres métodos diagnósticos:

- Método 1 (NIC1). Elevación postoperatoria de la cifra absoluta de creatinina basal igual o superior a 0,5 mg/dL.
- Método 2 (NIC2). Elevación postoperatoria relativa de la cifra de creatinina igual o superior al 25% de la cifra de creatinina basal.
- Método 3 (AKIN). Se estableció el diagnóstico de NIC-AKIN cuando se cumplió cualquiera de los siguientes tres criterios de nefropatía aguda:

- Incremento de la cifra absoluta de creatinina sérica, respecto a su valor preoperatorio, mayor o igual a 0,3 mg/dL.
- Incremento relativo del valor de creatinina sérica igual o mayor al 50% respecto al valor preoperatorio.
- Oliguria menor o igual de 0,5 ml/Kg de excreción horaria de orina mantenida durante al menos 6 horas.

Se analizaron las características demográficas, comorbilidades asociadas y datos del procedimiento para intentar detectar factores de riesgo asociados al desarrollo de NIC.

Además, se analizó la supervivencia temprana y en el seguimiento, comparando los pacientes que desarrollaron NIC y los que no lo hicieron.

RESULTADOS

En el período de estudio se realizaron 380 EVAR. Tras aplicar los criterios de exclusión, 323 pacientes fueron incluidos en el análisis. El 97% de ellos fueron varones. Desarrollaron NIC entre el 10,8 y el 23,2% de los pacientes, en función del criterio diagnóstico utilizado. Sólo en 2 pacientes (0,62% del total) necesitaron hemodiálisis en el postoperatorio inmediato. La mortalidad de la serie completa fue del 2%. La mortalidad temprana de los pacientes que desarrollaron nefropatía con cualquiera de los tres métodos estadísticos utilizados fue superior que la de aquellos que no la desarrollaron, con relevancia clínica y significación estadística (NIC1: 11,4% frente 0,7%, $p=0,002$; NIC2: 6,7% frente 0,4%, $p=0,003$; AKIN: 7% frente 0,4%, $p=0,002$). Tras el análisis multivariante, con cualquiera de los tres métodos diagnósticos, la NIC se mantuvo como factor de riesgo independiente para la mortalidad temprana.

En el análisis univariante, la edad, el volumen de contraste utilizado y el descenso en el valor del hematocrito se asociaron con una mayor

incidencia de NIC, con cualquiera de los tres métodos diagnósticos utilizados. Entre las variables dicotómicas, la utilización en el procedimiento de un volumen de contraste igual o mayor de 200 mL, la presencia de insuficiencia renal en los antecedentes personales del paciente, la anemia preoperatoria y los valores patológicamente elevados de creatinina sérica preoperatoria se asociaron con una mayor incidencia de NIC, con los tres métodos diagnósticos, en el análisis univariante. Tras el análisis multivariante, sólo la presencia de anemia preoperatoria y la utilización de un volumen de contraste igual o superior a 200 mL se mantienen como factores de riesgo independientes para el desarrollo de NIC con los tres métodos diagnósticos. El valor preoperatorio elevado de creatinina se mantiene como factor independiente sólo para los criterios diagnósticos NIC1 y AKIN.

La supervivencia a los 73 meses de la serie completa fue del 79,2%. La supervivencia en el seguimiento fue significativamente menor en los pacientes que desarrollaron NIC frente a los que no (NIC1: 64,7% frente 80,5%, $p=0,000$; NIC2: 70,3% frente 81,8%, $p=0,001$; AKIN: 69,6% frente 82%, $p=0,001$). Tras el análisis multivariante, la presencia de NIC diagnosticada por cualquiera de los tres métodos empleados, se mantiene como factor de riesgo independiente de mortalidad en el seguimiento y supone un incremento del riesgo de entre 2,25 y 3,96 veces frente a los pacientes que no desarrollaron NIC. El único factor de riesgo que se mantuvo como marcador independiente en el seguimiento tras el análisis multivariante en cualquiera de los tres métodos diagnósticos, además de la NIC, fue la edad. Otros factores que mostraron su relación con la mortalidad a medio plazo de forma independiente con al menos uno de los criterios diagnósticos de NIC utilizados fueron la diabetes mellitus y la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

CONCLUSIONES

La NIC tiene una incidencia elevada entre pacientes sometidos a EVAR de AAA infrarrenal. Su presencia se asocia a un aumento en la mortalidad temprana y en el seguimiento a medio-largo plazo. La presencia de anemia o de valores elevados en rango patológico de creatinina sérica en el preoperatorio, así como la utilización durante el procedimiento de un volumen de contraste igual o superior a 200 mL, son marcadores de riesgo independientes para el desarrollo de NIC.

CONCLUSIONES

Primera. La incidencia de nefropatía inducida por los contrastes radiológicos en los pacientes sometidos de forma electiva a reparación endovascular de AAA infrarrenales es elevada.

Segunda. Se establecen como marcadores de riesgo independiente para el desarrollo de NIC tras EVAR de AAA infrarrenales la presencia de anemia en el preoperatorio, los valores elevados en rango patológico de creatinina sérica en la analítica previa al procedimiento, y la utilización durante el procedimiento de un volumen de contraste igual o superior a 200 mL.

Tercera. Entre los pacientes que presentaron NIC, establecida con cualquiera de los tres métodos diagnósticos analizados, la mortalidad temprana y en el seguimiento a medio-largo plazo es significativamente mayor que entre los que no desarrollaron NIC. La NIC se mantiene como factor de riesgo independiente para la mortalidad temprana y en el seguimiento

BIBLIOGRAFIA

1. Deaton D.H. Arterial aneurysm: general considerations. In: Rutherford's Vascular Surgery. Cronenwett JL, Johnston K, editors. Philadelphia. Elsevier Saunders. 2014. 1990 - 1998.
2. Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, Verzini F, Haulon S, Waltham M, et al. Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European society for vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;41 Suppl 1:S1–58.
3. Wanhainen A, Themudo R, Ahlström H, Lind L, Johansson L. Thoracic and abdominal aortic dimension in 70-year-old men and women--a population-based whole-body magnetic resonance imaging (MRI) study. *J Vasc Surg.* 2008;47:504–12.
4. Sonesson B, Länne T, Hansen F, Sandgren T. Infrarenal aortic diameter in the healthy person. *Eur J Vasc Surg.* 1994;8:89–95.
5. Munoz-Mendoza J, Pinto Miranda VA, Quevedo HC, Hebert K. Trends in abdominal aortic aneurysm prevalence and mortality in non-European countries. *International J. Cardiol.* 2013;170(2):e38-e40.
6. Bergqvist D., Björck M., Wanhainen A. Abdominal aortic aneurysm. In: *European Manual of Medicine.* Liapis CD, Balzer K, Benedetti-Valentine F, Fernandes e Fernandes J. Leipzig. Springer. 2007. 317 - 24.
7. Scott RA, Wilson NM, Ashton HA, Kay DN. Influence of screening on the incidence of ruptured abdominal aortic aneurysm: 5-year results of a randomized controlled study. *Br J Surg.* 1995;82:1066–70.
8. Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Screening for abdominal aortic aneurysms: single centre randomised controlled trial. *Br Med J.* 2005;2;330(7494):750.
9. Norman PE, Jamrozik K, Lawrence-Brown MM, Le MTQ, Spencer CA, Tuohy RJ, et al. Population based randomised controlled trial on impact of screening on mortality from abdominal aortic aneurysm. *Br Med J.* 2004;27;329(7477): 1259.
10. Ashton HA, Buxton MJ, Day NE, Kim LG, Marteau TM, Scott RAP, et al. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;16;360(9345):1531–9.
11. Pleumeekers HJ, Hoes AW, van der Does E, van Urk H, Hofman A, de Jong PT, et al. Aneurysms of the abdominal aorta in older adults. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol.* 1995;15;142:1291–9.
12. Singh K, Bønaa KH, Jacobsen BK, Bjørk L, Solberg S. Prevalence of and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study : The Tromsø Study. *Am J Epidemiol.* 2001;1;154:236–44.
13. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Littooy FN, Bandyk D, et al. Prevalence and associations of abdominal aortic aneurysm detected through screening. Aneurysm Detection and Management (ADAM) Veterans Affairs Cooperative Study Group. *Ann Intern Med.* 1997;15;126:441–9.
14. Thompson SG, Ashton HA, Gao L, Buxton MJ, Scott RAP. Final follow-up of the Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) randomized trial of abdominal aortic aneurysm screening. *Br J Surg.* 2012;99:1649–56.
15. Sandiford P, Mosquera D, Bramley D. Trends in incidence and mortality from abdominal aortic aneurysm in New Zealand. *Br J Surg.* 2011;98:645–51.
16. Norman PE, Spilsbury K, Semmens JB. Falling rates of hospitalization and mortality from abdominal aortic aneurysms in Australia. *J Vasc Surg.*

2011;53:274–7.

17. Svensjö S, Björck M, Gürtelschmid M, Djavani Gidlund K, Hellberg A, Wanhainen A. Low prevalence of abdominal aortic aneurysm among 65-year-old Swedish men indicates a change in the epidemiology of the disease. *Circulation*. 2011;124:1118–23.
18. Choke E, Vijaynagar B, Thompson J, Nasim A, Bown MJ, Sayers RD. Changing epidemiology of abdominal aortic aneurysms in England and Wales: older and more benign? *Circulation*. 2012;125:1617–25.
19. Anjum A, Powell JT. Is the incidence of abdominal aortic aneurysm declining in the 21st century? Mortality and hospital admissions for England & Wales and Scotland. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012;43:161–6.
20. Stather PW, Sidloff DA, Rhema IA, Choke E, Bown MJ, Sayers RD. A review of current reporting of abdominal aortic aneurysm mortality and prevalence in the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;47:240–2.
21. Forsdahl SH, Singh K, Solberg S, Jacobsen BK. Risk factors for abdominal aortic aneurysms: a 7-year prospective study: the Tromsø Study, 1994–2001. *Circulation*. 2009;119:2202–8.
22. Thompson SG, Brown LC, Sweeting MJ, Bown MJ, Kim LG, Glover MJ, et al. Systematic review and meta-analysis of the growth and rupture rates of small abdominal aortic aneurysms: implications for surveillance intervals and their cost-effectiveness. *Health Technol Assess*. 2013;17:1–118.
23. Lahoz C, Esteban Gracia C, Reinares García L, Bellmunt Montoya S, Brea Hernando Á, Fernández Heredero Á, et al. Recomendaciones de la guía para el diagnóstico y tratamiento del aneurisma de aorta abdominal. *Clínica Investig Arterioscler*. 2015;27:159–65.
24. Thompson AR, Cooper JA, Ashton HA, Hafez H. Growth rates of small abdominal aortic aneurysms correlate with clinical events. *Br J Surg*. 2010;97:37–44.
25. Schouten O, van Laanen JHH, Boersma E, Vidakovic R, Feringa HHH, Dunkelgrün M, et al. Statins are associated with a reduced infrarenal abdominal aortic aneurysm growth. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;32:21–6.
26. The RESCAN Collaborators. Surveillance intervals for small abdominal aortic aneurysms. *JAMA*. 2013;309:806–13.
27. Sweeting MJ, Thompson SG, Brown LC, Powell JT. Meta-analysis of individual patient data to examine factors affecting growth and rupture of small abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg*. 2012;99:655–65.
28. Brown PM, Zelt DT, Sobolev B. The risk of rupture in untreated aneurysms: The impact of size, gender, and expansion rate. *J Vasc Surg*. 2003;37:280–4.
29. Fillinger MF, Marra SP, Raghavan ML, Kennedy FE. Prediction of rupture risk in abdominal aortic aneurysm during observation: Wall stress versus diameter. *J Vasc Surg*. 2003;37:724–32.
30. Venkatasubramaniam A., Fagan M., Mehta T, Mylankal K., Ray B, Kuhan G, et al. A comparative study of aortic wall stress using finite element analysis for ruptured and non-ruptured abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2004;28:168–76.
31. Filardo G, JT P, MAM M, DJ B. Surgery for small asymptomatic abdominal aortic aneurysms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(3).
32. UK Small Aneurysm Trial Participants. Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for

- small abdominal aortic aneurysms. *Lancet*. 1998;352(9141):1649–55.
33. Lederle F, Wilson S. Immediate Repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*. 2002;346:1437–44.
 34. The United Kingdom Small Aneurysm Trial. Long-term outcomes of immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 2002;346:1445–52.
 35. Cao P, Rango P De, Verzini F, Parlani G, Romano L, Cieri E, et al. Comparison of surveillance versus aortic endografting for small aneurysm repair (CAESAR): Results from a randomised trial. 2011;41:13-25.
 36. Ouriel K, Clair DG, Kent KC, Zarins CK. Endovascular repair compared with surveillance for patients with small abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2010;51:1081–7.
 37. Cooley DA. Aortic surgery: a historical perspective. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;16:7–10.
 38. Cooley DA. Aortic aneurysm operations : past , present , and future. *Ann Thorac Surg*. 1999;4975:0–3.
 39. England A, Mc Williams R. Endovascular aortic aneurysm repair (EVAR). *Ulster Med J*. 2013;82:3–10.
 40. Walker TG, Kalva SP, Yeddula K, Wicky S, Kundu S, Drescher P, et al. Clinical practice guidelines for endovascular abdominal aortic aneurysm repair: written by the Standards of Practice Committee for the Society of Interventional Radiology and endorsed by the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe. *J Vasc Interv Radiol*; 2010;21:1632–55.
 41. Parodi J, Palmaz J, Barone H. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg*. 1991;5:491–9.
 42. Criado FJ. 25 years of EVAR : A revolutionary technique that changed everything. *Angiologia*. 2015;67:2–5.
 43. Volodos' NL, Karpovich IP, Shekhanin VE, Troian VI, Iakovenko LF. A case of distant transfemoral endoprosthesis of the thoracic artery using a self-fixing synthetic prosthesis in traumatic aneurysm. *Grudn Khir*. 1988;6:84–6.
 44. Volodos NL. The first steps in endovascular aortic repair : how it all began. 2013;20:3–23.
 45. Heredero AF, Stefanov S, del Moral LR, Leblie I, Nistal MG, Mendieta C, et al. Long-term results of femoro-femoral crossover bypass after endovascular aortouniiliac repair of abdominal aortic and aortoiliac aneurysms. *Vasc Endovascular Surg*. 2008;42:420–6.
 46. Cuypers P, Buth J, Harris PL, Gevers E, Lahey R. Reprinted article “Realistic expectations for patients with stent-graft treatment of abdominal aortic aneurysms. Results of a European multicentre registry”. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;42 Suppl 1:S63–71.
 47. Maeso J, Clará A, Román Escudero J, Gesto R, Gómez F, Riambau V, et al. Tratamiento endovascular de la patología aneurismática de la aorta abdominal. En: *Manual de guías de procedimientos endovasculares. Capítulo de cirugía endovascular de la SEACV*, Vaquero C.. Valladolid. 2009. 49-70.
 48. Rielo Arias FJ, García Colodro JM. Estaciones de trabajo en planificación quirúrgica y endovascular: imagen vascular digital hecha por y para cirujanos vasculares. *Angiologia*. 2010;62:176–82.
 49. Rielo F. Consejos y trucos en OsiriX. *Angiologia*. 2015;67:2014–6.

50. Stratta P, Quaglia M, Airoidi A, Aime S. Structure-function relationships of iodinated contrast media and risk of nephrotoxicity. *Curr Med Chem*. 2012;19:736–43.
51. Swick M. Radiographic media in urology. The discovery of excretion urography: historical and developmental aspects of the organically bound urographic media and their role in the varied diagnostic angiographic areas. *Surg Clin North Am*. 1978;58:977–94.
52. Swick M. Uroradiographic media. *Urology*. 1974;4:750–7.
53. McClennan BL. Ionic and non-ionic contrast media: evolution and strategies for use. *Am J Roentgenol*. 1990;155:225–33.
54. Wallingford VH. The development of organic iodine compounds as x-ray contrast media. *J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc (Baltim)*. 1953;42:721–8.
55. Geenen RWF, Kingma HJ, van der Molen AJ. Contrast-induced nephropathy: Pharmacology, pathophysiology and prevention. *Insights into Imaging*. 2013;4: 811–20.
56. Katzberg RW, Haller C. Contrast-induced nephrotoxicity: clinical landscape. *Kidney Int*. 2006;69(Supplement):S3–7.
57. Almén T. Contrast agent design. Some aspects on the synthesis of water soluble contrast agents of low osmolality. *J Theor Biol*. 1969;24:216–26.
58. Cademartiri F, Mollet NR, van der Lugt A, McFadden EP, Stijnen T, de Feyter PJ, et al. Intravenous contrast material administration at helical 16-detector row CT coronary angiography: effect of iodine concentration on vascular attenuation. *Radiology*. 2005;236:661–5.
59. Christiansen C. X-ray contrast media: an overview. *Toxicology*. 2005;209:185–7.
60. Melartin E, Tuohimaa PJ, Dabb R. Neurotoxicity of iothalamates and diatrizoates. I. Significance of concentration and cation. *Invest Radiol*. 1970;5:13–21.
61. Wilson AJ, Evill CA, Sage MR. Effects of nonionic contrast media on the blood-brain barrier. Osmolality versus chemotoxicity. *Invest Radiol*. 1991;26:1091–4.
62. Rapoport I. Neurotoxicity of X-Ray Solubility contrast media. *Am J Roentgenol*. 1974;122:186–93.
63. Junck L, Marshall WH. Neurotoxicity of radiological contrast agents. *Ann Neurol*. 1983;13:469–84.
64. Bonnemain B, Meyer D, Schaefer M, Dugast-Zrihen M, Legreneur S, Doucet D. New iodinated, low-osmolar contrast media. A revised concept of hydrophilicity. *Invest Radiol*. 1990;25 Suppl 1:S104–6.
65. Laffan M, Dawson P, Gooding RP. A comparison between the platelet activating properties of different contrast media used in radiology and MRI. *Br J Radiol*. 1997;70:798–804.
66. Sendeski MM. Pathophysiology of renal tissue damage by iodinated contrast media. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2011;38:292–9.
67. Sadat U. Radiographic contrast-media-induced acute kidney injury: pathophysiology and prophylactic strategies. *ISRN Radiol*. 2013;2013:1–21.
68. Heinrich MC, Häberle L, Müller V, Bautz W, Uder M. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology*. 2009;250:68–86.
69. Reed M, Meier P, Tamhane UU, Welch KB, Moscucci M, Gurm HS. The relative renal safety of iodixanol compared with low-osmolar contrast media. A meta-

- analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv. Am Coll Cardiol Found*; 2009;2:645–54.
70. Solomon R. Contrast media : are there differences in nephrotoxicity among contrast media? *Biomed Res Int*. 2014;(article ID 934947):8.
 71. Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Thomsen HS, Romagnoli E, D'Ascenzo F, Giordano A, et al. Nephropathy after administration of iso-osmolar and low-osmolar contrast media: Evidence from a network meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014;172:375–80.
 72. From AM, Al Badarin FJ, McDonald FS, Bartholmai BJ, Cha SS, Rihal CS. Iodixanol versus low-osmolar contrast media for prevention of contrast induced nephropathy meta-analysis of randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3:351–8.
 73. Stacul F, Van Der Molen AJ, Reimer P, Webb J a W, Thomsen HS, Morcos SK, et al. Contrast induced nephropathy: Updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*. 2011;21:2527–41.
 74. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med*. 1983;74:243–8.
 75. S.I. Moos, J. Stoker, L.F.M. Beenen, K. Flobbe SB. The prevention of contrast induced nephropathy in dutch hospitals. *Neth J Med*. 2013;71:97–103.
 76. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:930–6.
 77. Clec'h C, Razafimandimby D, Laouisset M, Chemouni F, Cohen Y. Incidence and outcome of contrast-associated acute kidney injury in a mixed medical-surgical ICU population: a retrospective study. *BMC Nephrol*. 2013;14:31 (6 págs.).
 78. Golshahi J, Nasri H, Gharipour M. Contrast-induced nephropathy; A literature review. *J Nephrothol*. 2014;3:51–6.
 79. Weisbord S, Palevsky P. Contrast-induced acute kidney injury: short and long-term implications. *Semin Nephrol*. 2011;31:300–9.
 80. Fernández-Cimadevilla OC, Barriales-Alvarez V, Lozano-Martínez Luengas I. Contrast-induced nephropathy. *Med Clin (Barc)*. 2011;137:84–90.
 81. McCullough P. Outcomes of contrast-induced nephropathy: Experience in patients undergoing cardiovascular intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;67:335–43.
 82. Ivanec F, Isorni M-A, Halimi J-M, Fauchier L, Saint Etienne C, Babuty D, et al. Predictive factors of contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary coronary angioplasty. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014;107:424–32.
 83. Bouzas-mosquera A, Vázquez-rodríguez JM, Calviño-santos R, Peteiro- J, Flores-ríos X, Marzoa-rivas R, et al. Nefropatía inducida por contraste y fracaso renal agudo tras cateterismo cardiaco urgente : incidencia , factores de riesgo y pronóstico. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1026–34.
 84. Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z, Mintz GS, Lansky AJ, Na Y, et al. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int*. 2005;67:706–13.
 85. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, et al. Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol*. 2006;98:5K – 13K.
 86. Freeman R V., O'Donnell M, Share D, Meengs WL, Kline-Rogers E, Clark VL, et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and

- the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol.* 2002;90:1068–73.
87. Birck R, Krzossok S, Markowetz F, Schnülle P, van der Woude FJ, Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet.* 2003 23;362(9384):598–603.
 88. Gruberg L, Mehran R, Dangas G, Mintz GS, Waksman R, Kent KM, et al. Acute renal failure requiring dialysis after percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001;52:409–16.
 89. Rudnick M, Feldman H. Contrast-induced nephropathy: what are the true clinical consequences? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:263–72.
 90. Tsai TT, Patel UD, Chang TI, Kennedy KF, Masoudi F a., Matheny ME, et al. Contemporary incidence, predictors, and outcomes of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: Insights from the NCDR cath-PCI registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7:1–9.
 91. Narula A, Mehran R, Weisz G, Dangas GD, Yu J, Généreux P, et al. Contrast-induced acute kidney injury after primary percutaneous coronary intervention: Results from the HORIZONS-AMI substudy. *Eur Heart J.* 2014;35:1533–40.
 92. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2002;105:2259–64.
 93. Kazmers A, Jacobs L, Perkins A. The impact of complications after vascular surgery in Veterans Affairs Medical Centers. *J Surg Res.* 1997;67(1):62–6.
 94. Meinel FG, Cecco CN De, Schoepf UJ, Katzberg R. Contrast-induced acute kidney injury : definition , epidemiology , and outcome. *Biomed Res Int.* 2014; (Article ID 859328):6 pages.
 95. ACR Committee on Drugs and Contrast Media. ACR Manual on Contrast Media Version 9 ACR Committee on Drugs and Contrast Media. American College of Radiology. 2013.
 96. Smith SC, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, et al. ACC / AHA PRACTICE GUIDELINES ACC / AHA Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention (Revision of the 1993 PTCA Guidelines). A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to). *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:2215–38.
 97. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, Devonald M a J, Ftouh S, Laing C, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int.* 2014; 15:1–12.
 98. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004;8:R204–12.
 99. Mehta RL, Kellum JA, Shah S V, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11:R31.
 100. Ricci Z, Cruz DN, Ronco C. Classification and staging of acute kidney injury: beyond the RIFLE and AKIN criteria. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7:201–8.
 101. Bang J-Y, Lee JB, Yoon Y, Seo H-S, Song J-G, Hwang GS. Acute kidney injury after infrarenal abdominal aortic aneurysm surgery: a comparison of AKIN and RIFLE criteria for risk prediction. *Br J Anaesth.* 2014; 25:13–5.
 102. Salgado G, Landa M, Masevicius D. Insuficiencia renal aguda según RIFLE y AKIN: estudio multicéntrico. *Med Intensiva.* 2014;38:271–7.

103. Rackur H. New aspects of mechanism of action of povidone-iodine. *J Hosp Infect.* 1985;6 Suppl A:13–23.
104. Lineaweaver W, McMorris S, Soucy D, Howard R. Cellular and bacterial toxicities of topical antimicrobials. *Plast Reconstr Surg.* 1985;75:394–6.
105. Ludwig U, Connemann J, Keller F. Effect of low-osmolar contrast medium iopromide and iso-osmolar iodixanol on DNA fragmentation in renal tubular cell culture. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17:779–82.
106. Naziroğlu M, Yoldaş N, Uzgur EN, Kayan M. Role of contrast media on oxidative stress, Ca²⁺ signaling and apoptosis in kidney. *J Membr Biol.* 2013;246:91–100.
107. Peer A, Averbukh Z, Berman S, Modai D, Averbukh M, Weissgarten J. Contrast media augmented apoptosis of cultured renal mesangial, tubular, epithelial, endothelial, and hepatic cells. *Invest Radiol.* 2003;38:177–82.
108. Potier M, Lagroye I, Lakhdar B, Cambar J, Idee JM. Comparative cytotoxicity of low- and high-osmolar contrast media to human fibroblasts and rat mesangial cells in culture. *Invest Radiol.* 1997;32:621–6.
109. Hill JA, Winniford M, Cohen MB, Van Fossen DB, Murphy MJ, Halpern EF, et al. Multicenter trial of ionic versus nonionic contrast media for cardiac angiography. The Iohexol Cooperative Study. *Am J Cardiol.* 1993;72:770–5.
110. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook P a, Murphy MJ, Halpern EF, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int.* 1995;47:254–61.
111. Heyman SN, Rosen S, Khamaisi M, Idée J-M, Rosenberger C. Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy. *Invest Radiol.* 2010;45:188–95.
112. Andreucci M, Faga T, Pisani A, Sabbatini M, Michael A. Acute kidney injury by radiographic contrast media : pathogenesis and prevention. 2014;(Article ID 362725):21 pages.
113. Sendeski M, Patzak A, Pallone TL, Cao C, Persson AE, Persson PB. Iodixanol, constriction of medullary descending vasa recta, and risk for contrast medium-induced nephropathy. *Radiology.* 2009;251:697–704.
114. Sendeski M, Patzak A, Persson PB. Constriction of the vasa recta, the vessels supplying the area at risk for acute kidney injury, by four different iodinated contrast media, evaluating ionic, nonionic, monomeric and dimeric agents. *Invest Radiol.* 2010;45:453–7.
115. Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S. Regional alterations in renal haemodynamics and oxygenation: A role in contrast medium-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(suppl. 1):6–11.
116. Heyman SN, Rosen S, Rosenberger C. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation, and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:288–96.
117. Andreucci M, Solomon R, Tasanarong A. Side effects of radiographic contrast media: Pathogenesis, risk factors, and prevention. *Biomed Res Int.* 2014;(Article ID 741018):20 pages.
118. Liu ZZ, Schmerbach K, Lu Y, Perlewitz A, Nikitina T, Cantow K, et al. Iodinated contrast media cause direct tubular cell damage, leading to oxidative stress, low nitric oxide, and impairment of tubuloglomerular feedback. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014;306:F864–72.
119. Heyman N, A C, Kaiser N, Spokes K, Rosen S, Epstein H. Radiocontrast agents

- induced endothelin release in vivo and in vitro. *J Am Soc Nephrol.* 1992;3:58–65.
120. Andreucci M, Lucisano G, Faga T, Bertucci B, Tamburrini O, Pisani A, et al. Differential activation of signaling pathways involved in cell death, survival and inflammation by radiocontrast media in human renal proximal tubular cells. *Toxicol Sci.* 2011;119:408–16.
 121. Michael A, Faga T, Pisani A, Riccio E, Bramanti P, Sabbatini M, et al. Molecular mechanisms of renal cellular nephrotoxicity due to radiocontrast media. *Biomed Res Int.* 2014;(Article ID 249810):10 pages.
 122. Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int.* 2005;68:14–22.
 123. Ueda J, Nygren A, Hansell P, Ulfendahl HR. Effect of intravenous contrast media on proximal and distal tubular hydrostatic pressure in the rat kidney. *Acta Radiol.* 1993;34:83–7.
 124. Seeliger E, Becker K, Ladwig M, Wronski T, Persson PB, Flemming B. Up to 50-fold increase in urine viscosity with iso-osmolar contrast media in the rat. *Radiology.* 2010;256:406–14.
 125. Seeliger E, Lenhard DC, Persson PB. Contrast media viscosity versus osmolality in kidney injury : lessons from animal studies. *Biomed Res Int.* 2014;(Article ID 358136):15.
 126. Rao QA, Newhouse JH. Risk of nephropathy after intravenous administration of contrast material: a critical literature analysis. *Radiology.* 2006;239:392–7.
 127. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, Aymong ED, Mintz GS, Kipshidze NN, et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol.* 2005;95:13–9.
 128. Elicker BM, Cypel YS, Weinreb JC. IV contrast administration for CT: A survey of practices for the screening prevention of contrast nephropathy. *Am J Roentgenol.* 2006;186:1651–8.
 129. Katzberg RW, Newhouse JH. Intravenous contrast medium-induced nephrotoxicity: is the medical risk really as great as we have come to believe? *Radiology.* 2010;256:21–8.
 130. Katzberg RW, Lamba R. Contrast-induced nephropathy after intravenous administration: fact or fiction? *Radiol Clin North Am.* 2009;47:789–800.
 131. Solomon R. Contrast-induced acute kidney injury: is there a risk after intravenous contrast? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1242–3.
 132. McDonald JS, McDonald RJ, Comin J, Williamson EE, Katzberg RW, Kallmes DF. Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration : a systematic review. *Radiology.* 2013;267:119–28.
 133. Balemans CEA, Reichert LJM, Schelven BIH Van, van den Brand JA JG, Wetzels JFM. Epidemiology of contrast material induced nephropathy in the era of hydration. 2012;263:706–13.
 134. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1393–9.
 135. Mahmoodi K, Sohrabi B, Ilkhchooyi F, Malaki M, Khaniani ME, Hemmati M. The efficacy of hydration with normal saline versus hydration with sodium bicarbonate in the prevention of contrast-induced nephropathy. *Heart Views.*

- 2014;15:33–6.
136. Sadeghi MM, Gharipour M, Nilforoush P, Shamsolkotabi H, Sadeghi HM, Kiani A, et al. Influence of the timing of cardiac catheterization and amount of contrast media on acute renal failure after cardiac surgery. *J Res Med Sci.* 2011;16:502–8.
 137. McCullough P a, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, et al. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006;98(6A): 27K – 36K.
 138. Marenzi G, Assanelli E. Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality. *Ann Intern Med.* 2009;150:170–7.
 139. Kane GC, Doyle BJ, Lerman A, Barsness GW, Best PJ, Rihal CS. Ultra-low contrast volumes reduce rates of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:89–90.
 140. Calvin AD, Misra S, Pflueger A. Contrast-induced acute kidney injury and diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6:679–88.
 141. Bartorelli AL, Marenzi G. Contrast-induced nephropathy. *J Interv Cardiol.* 2008;21:74–85.
 142. Saratzis AN, Goodyear S, Sur H, Saedon M, Imray C, Mahmood A. Acute kidney injury after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *J Endovasc Ther.* 2013;20:315–30.
 143. Walsh SR, Tang TY, Boyle JR. Renal Consequences of Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *J Endovasc Ther.* 2008;15:73–82.
 144. Moulakakis KG, Matoussevitch V, Borgonio A, Gawenda M, Brunkwall J. Evidence that statins protect renal function during endovascular repair of AAAs. *Eur J Vasc Endovas Surg.* 2010;40:608–15.
 145. Wald R, Waikar SS, Liangos O, Pereira BJG, Chertow GM, Jaber BL. Acute renal failure after endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2006;43:460–6.
 146. Giles K a, Hamdan AD, Pomposelli FB, Wyers MC, Dahlberg SE, Schermerhorn ML. Population-based outcomes following endovascular and open repair of ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Endovasc Ther.* 2009;16:554–64.
 147. Miraude M, Bosch J, Halpern E, Hunink M, Gazelle G. Elective endovascular versus open surgical repair of abdominal aortic aneurysms : systematic review of short-term results. *Radiology.* 2002;224:739–47.
 148. Hua HT, Cambria RP, Chuang SK, Stoner MC, Kwolek CJ, Rowell KS, et al. Early outcomes of endovascular versus open abdominal aortic aneurysm repair in the National Surgical Quality Improvement Program-Private Sector (NSQIP-PS). *J Vasc Surg.* 2005;41:382–9.
 149. Blankensteijn JD, de Jong SEC a, Prinssen M, van der Ham AC, Buth J, van Sterkenburg SMM, et al. Two-year outcomes after conventional or endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med.* 2005;352:2398–405.
 150. Gawenda M, Brunkwall J. Renal response to open and endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: a prospective study. *Ann Vasc Surg.* 2008;22:1–4.
 151. Brown LC, Brown E a, Greenhalgh RM, Powell JT, Thompson SG. Renal function and abdominal aortic aneurysm (AAA): the impact of different management strategies on long-term renal function in the UK EndoVascular Aneurysm Repair (EVAR) Trials. *Ann Surg.* 2010;251:966–75.

152. de Bruin JL, Vervloet MG, Buimer MG, Baas AF, Prinssen M, Blankensteijn JD. Renal function 5 years after open and endovascular aortic aneurysm repair from a randomized trial. *Br J Surg*. 2013;100:1465–70.
153. Lee WH, Jung GS. Renal artery dissection during repositioning of a mal-deployed aortic endograft with suprarenal fixation. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;40:736–8.
154. Subedi SK, Lee AM, Landis GS. Suprarenal fixation barbs can induce renal artery occlusion in endovascular aortic aneurysm repair. *Ann Vasc Surg*. 2010;24:7–10.
155. Boules TN, Stanziale SF, Chomic A, Selzer F, Tublin ME, Makaroun MS. Predictors of diffuse renal microembolization following endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *Vascular*. 2007;15:18–23.
156. Cotroneo a R, Iezzi R, Giancristofaro D, Santoro M, Pierro A, Spigonardo F, et al. Endovascular abdominal aortic aneurysm repair and renal complications: a comparison between suprarenal and infrarenal fixation of stent grafts. *Radiol Med*. 2007;112:252–63.
157. Pisimisis GT, Bechara CF, Barshes NR, Lin PH, Lai WS, Kougias P. Risk factors and impact of proximal fixation on acute and chronic renal dysfunction after endovascular aortic aneurysm repair using glomerular filtration rate criteria. *Ann Vasc Surg*. 2013;27:16–22.
158. Miller LE, Razavi MK, Lal BK. Suprarenal versus infrarenal stent graft fixation on renal complications after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2015;61:1340–9.e1.
159. Sun Z, Stevenson G. Transrenal fixation of aortic stent-grafts: short- to midterm effects on renal function: a systematic review. *Radiology*. 2006;240:65–72.
160. Walsh SR, Boyle JR, Lynch AG, Sadat U, Carpenter JP, Tang TY, et al. Suprarenal endograft fixation and medium-term renal function: systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg*. 2008;47:1364–71.
161. Kouvelos GN, Boletis I, Papa N, Kallinteri A, Peroulis M, Matsagkas MI. Analysis of effects of fixation type on renal function after endovascular aneurysm repair. *J Endovasc Ther*. 2013;20:334–44.
162. Saratzis A, Sarafidis P, Melas N, Hunter JP, Saratzis N, Kiskinis D, et al. Suprarenal graft fixation in endovascular abdominal aortic aneurysm repair is associated with a decrease in renal function. *J Vasc Surg*. 2012;56:594–600.
163. Melas N, Saratzis a., Saratzis N, Lazaridis J, Psaroulis D, Trygonis K, et al. Aortic and iliac fixation of seven endografts for abdominal-aortic aneurysm repair in an experimental model using human cadaveric aortas. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;40:429–35.
164. Bastos Gonçalves F, Verhagen HJM, Chinsakchai K, van Keulen JW, Voûte MT, Zandvoort HJ, et al. The influence of neck thrombus on clinical outcome and aneurysm morphology after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2012;56:36–44.
165. Kim B, Donayre CE, Hansen CJ, Aziz I, Walot I, Lippmann M, et al. Endovascular abdominal aortic aneurysm repair using the AneuRx stent graft: impact of excluding accessory renal arteries. *Ann Vasc Surg*. 2004;18:32–7.
166. Aquino R V, Rhee RY, Muluk SC, Tzeng EY, Carrol NM, Makaroun MS. Exclusion of accessory renal arteries during endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2001;34:878–84.
167. Karmacharya J, Parmer SS, Antezana JN, Fairman RM, Woo EY, Velazquez OC, et al. Outcomes of accessory renal artery occlusion during endovascular

- aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2006;43:8–13.
168. Greenberg JI, Dorsey C, Dalman RL, Lee JT, Harris EJ, Hernandez-Boussard T, et al. Long-term results after accessory renal artery coverage during endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2012;56:291–7.
 169. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. modification of diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130:461–70.
 170. Welch MJ, Cohen A, Hertz HS, Ng KJ, Schaffer R, Van der Lijn P, et al. Determination of serum creatinine by isotope dilution mass spectrometry as a candidate definitive method. *Anal Chem.* 1986;58:1681–5.
 171. Guneyli S, Bozkaya H, Cinar C, Korkmaz M, Duman S, Acar T, et al. The incidence of contrast medium-induced nephropathy following endovascular aortic aneurysm repair: assessment of risk factors. *Jpn J Radiol.* 2015;33:253–9.
 172. Dua A, Kuy S, Lee CJ, Upchurch GR, Desai SS. Epidemiology of aortic aneurysm repair in the United States from 2000 to 2010. *J Vasc Surg.* 2014;59:1512–7.
 173. Prinssen M, Verhoeven ELG, Buth J, Cuypers PWM, Sambeek MRHM van, Balm R, et al. A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med.* 2004;351:1607–18.
 174. Greenhalgh R, Brown L. Endovascular versus Open Repair of Abdominal Aortic Aneurysm. *N Engl J Med.* 2010;362:1863–71.
 175. Lederle FA, Freischlag JA, Matsumura JS, Kohler TR, Lin PH, Jean-claude JM, et al. Outcomes following endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysm. *JAMA.* 2009;302:1535–42.
 176. Brooks CE, Middleton A, Dhillon R, Scott D, Denton M. Predictors of creatinine rise post-endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *ANZ J Surg.* 2011;81:827–30.
 177. Luo X, Jiang L, Du B, Wen Y, Wang M, Xi X. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care.* 2014;18:R144.
 178. Shacham Y, Leshem-Rubinow E, Ziv-Baran T, Gal-Oz A, Steinvil A, Ben Assa E, et al. Incidence and mortality of acute kidney injury in acute myocardial infarction patients: a comparison between AKIN and RIFLE criteria. *Int Urol Nephrol.* 2014;46:2371–7.
 179. Harjai KJ, Raizada A, Shenoy C, Sattur S, Orshaw P, Yaeger K, et al. A comparison of contemporary definitions of contrast nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention and a proposal for a novel nephropathy grading system. *Am J Cardiol.* 2008;101:812–9.
 180. Thomsen HS, Morcos SK. Risk of contrast-medium-induced nephropathy in high-risk patients undergoing MDCT--a pooled analysis of two randomized trials. *Eur Radiol.* 2009;19:891–7.
 181. Waikar SS, Bonventre J V. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:672–9.
 182. Toprak O. What is the best definition of contrast-induced nephropathy? *Ren Fail.* 2007;29:387–8.
 183. Reddan D, Laville M, Garovic VD. Contrast-induced nephropathy and its prevention: What do we really know from evidence-based findings? *J Nephrol.*

- 2009;22:333–51.
184. Malyszko J, Bachorzewska-gajewska H, Koc-zorawska E, Malyszko JS, Kobus G, Dobrzycki S. Midkine : A novel and early biomarker of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Biomed Res Int*. 2015;2015(Article ID 879509):5 pages.
 185. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, et al. Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol*. 2006;98:5–13.
 186. Toprak O, Cirit M, Yesil M, Bayata S, Tanrisev M, Varol U, et al. Impact of diabetic and pre-diabetic state on development of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:819–26.
 187. Chen SL, Zhang J, Yei F, Zhu Z, Liu Z, Lin S, et al. Clinical outcomes of contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a prospective, multicenter, randomized study to analyze the effect of hydration and acetylcysteine. *Int J Cardiol*. 2008;126:407–13.
 188. Li W-H, Li D-Y, Han F, Xu T, Zhang Y, Zhu H. Impact of anemia on contrast-induced nephropathy (CIN) in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Int Urol Nephrol*. 2013;45:1065–70.
 189. Toprak O. Risk markers for contrast-induced nephropathy. *Am J Med Sci*. 2007;334:283–90.
 190. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl*. 2006;69:S11–5.
 191. Tepel M, Aspelin P, Lameire N. Contrast-induced nephropathy: A clinical and evidence-based approach. *Circulation*. 2006;113:1799–806.
 192. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology*. 1993;188:171–8.
 193. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2007 Update of Hemoglobin Target. *Am J Kidney Dis*. 2007;50:471–530.
 194. Walker SR, Yusuf SW, Wenham PW, Hopkinson BR. Renal complications following endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *J Endovasc Surg*. 1998;5:318–22.
 195. Lameire N, Adam A, Becker CR, Davidson C, McCullough PA, Stacul F, et al. Baseline Renal Function Screening. *Am J Cardiol*. 2006;98:21–6.
 196. Lindholt JS. Radiocontrast induced nephropathy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003;25:296–304.
 197. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1–266.
 198. Gitlitz DB, Ramaswami G, Kaplan D, Hollier LH, Marin ML. Endovascular stent grafting in the presence of aortic neck filling defects: Early clinical experience. *J Vasc Surg*. 2001;33:340–4.
 199. AbuRahma AF, Campbell JE, Mousa AY, Hass SM, Stone PA, Jain A, et al. Clinical outcomes for hostile versus favorable aortic neck anatomy in endovascular aortic aneurysm repair using modular devices. *J Vasc Surg*. 2011;54:13–21.
 200. Boules TN, Stanziale SF, Chomic A, Selzer F, Tublin ME, Makaroun MS. Predictors of diffuse renal microembolization following endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *Vascular*. 2007;15:18–23.

201. Walsh SR, Tang TY, Boyle JR. Renal consequences of endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Endovasc Ther*. 2008;15:73–82.
202. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Dangas G, Lansky AJ, Kent KM, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1542–8.
203. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, Campodonico J, De Metrio M, Marana I, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1780–5.

ANEXO

CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

Don José María Muñoz y Ramón, Director Médico del Hospital Universitario La Paz y vista la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz

CERTIFICA

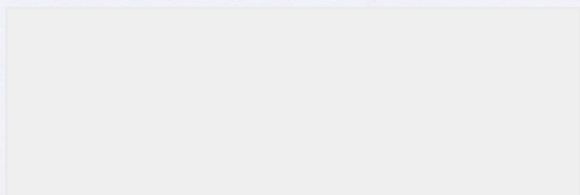
QUE CONOCE la propuesta presentada por el investigador Fernández Heredero del Servicio de Cirugía Vascular del Hospital General del Hospital Universitario "La Paz" para que se realice en este Centro el estudio EPA-OD titulado **'INCIDENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A LA NEFROPATÍA INDUCIDA POR CONTRASTES EN PACIENTES SOMETIDOS A REPARACIÓN ENDOVASCULAR DE ANEURISMAS DE AORTA ABDOMINAL'**, código de protocolo: VAS-NIC-2015-01 Versiones de Protocolo y Hojas de Información/CI aprobadas por el CEIC correspondiente, código HULP: PI-2212

por el Dr. Fernández Heredero del Servicio de Cirugía Vascular del Hospital General del Hospital Universitario "La Paz", como investigador principal.

QUE ESTÁ DE ACUERDO con los aspectos económicos contenidos en la propuesta.

QUE ACEPTA la realización de dicho estudio en el Hospital Universitario La Paz.

Lo que firmo en Madrid a 3 de diciembre de 2015



Firmado:

Don José María Muñoz y Ramón

